

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUM
INTERKAPILLÄREN CORTICALEN
SAUERSTOFFDRUCKVERHALTEN NACH GABE VON
XANTINOL-NICOTINAT UND RAUBASIN,
MESSUNGEN IN VIVO UNTER VERWENDUNG VON
GOLD-MIKROELEKTRODEN

WOLFGANG BRAUN

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554415_0056

Aus dem Institut für Anästhesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr.med. R.Frey)

Vergleichende Untersuchungen zum interkapillären
corticalen Sauerstoffdruckverhalten nach Gabe von
Xantinol-nicotinat und Raubasin, Messungen
in vivo unter Verwendung von Gold-Mikroelektroden



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Wolfgang Braun
aus Rockenhausen / Pfalz

Mainz 1974

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. W. Erdmann

Korreferenten:

Professor Dr. R. Frey
Professor Dr. H.-J. Reulen
Professor Dr. P. Vaupel

Tag der mündlichen Prüfung:

18. November 1975



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIËNST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 06132/57 11

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
B. THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN ZU DEN GEPRÜFTEN SUBSTANZEN	5
1. Xant inol-nicotinat	5
2. Raubasin	6
C. METHODIK	8
1. Theoretische Grundlagen	8
2. Elektrodenherstellung	10
3. Vorgehen bei O_2/H_2 - Messung	11
4. Aufbau des elektronischen Meßkreises	12
5. Versuchsaufbau	13
6. Untersuchte Parameter	14
7. Versuchsdurchführung	15
D. ERGEBNISSE	17
1. Gewebs- P_{O_2} und H_2 -Clearance in der Hirnrinde, Blut- druck und Herzfrequenz der erwachsenen Ratte nach Xant inol-nicotinatapplikation	18
2. Gewebs- P_{O_2} und H_2 -Clearance in der Hirnrinde, Blut- druck und Herzfrequenz der erwachsenen Ratte nach Raubasinapplikation	20

	Seite
E. DISKUSSION	22
1. Methodenkritik	22
2. Xantinol-nicotinat	24
3. Raubasin	27
4. Gegenüberstellung von Xantinol-nicotinat und Raubasin	29
F. ZUSAMMENFASSUNG	32
G. LITERATURVERZEICHNIS	33
H. VERZEICHNIS DER TABELLEN	40
I. LEBENSLAUF	59

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Funktionsfähigkeit von Organismen hängt von einem stetigen Energienachschub ab, ohne den eine Stabilisierung thermodynamisch nicht erklärbarer Zustände (wie osmotisch wirksame Konzentrationsdifferenzen oder unterschiedliche Elektrolytverteilungen) undenkbar wäre. Empfindlichkeit und Ansprechbarkeit auf Änderungen des Energiewechsels hängen von Organisationshöhe des Organismus und Differenziertheit der Zellverbände ab. Eine lebensnotwendige Größe hinsichtlich ihres Energiestoffwechsels liegt in der Sauerstoffversorgung der Zelle. Störungen führen zeitabhängig zu Funktionsminderung, Funktionsausfall oder Nekrose.

Bei experimentell erzeugter Ischämie des Gehirns (MUMENTHALER, 1970) findet sich bereits nach 2-8 sec. kein freier Sauerstoff mehr, nach 12 sec. tritt Bewußtlosigkeit ein, nach 30-40 sec. zeigt das EEG elektrisch Null, nach etwa 4 min. finden sich histologisch darstellbare Parenchymnekrosen. Eine Ischämie von über 9 min. kann normalerweise vom menschlichen Gehirn nicht überlebt werden.

Ein Eingriff in das jede Zelle kennzeichnende dynamische Stoffwechselgeschehen durch Änderung des Sauerstoffangebots kann physiologisch, physiologisch-chemisch wie pharmakologisch erfolgen.

Beim Säuger erfolgt der Sauerstofftransport zum Gewebe durch Konvektion über Atemwege und Gefäßsystem unter Beteiligung von Lungen (Ventilation) und Herz. Durch Diffusion erfolgt der alveolär-kapilläre Übergang in der Lunge bzw. kapillär-zelluläre Übergang im Gewebe. Hier unterliegt der Sauerstoffaustausch höchsten wie niedrigsten Organisationsformen (z.B. Protozoen) unter Einbeziehung von Austauschfläche, Konzentrationsdifferenz und Diffusionsstrecke dem Fickschen Diffusionsgesetz.

Unter Annahme einer geregelten Atemfunktion, stabiler Kreislaufgrößen und ausreichender Transportkapazität des Blutes hängt die Sauerstoffversorgung der Gewebe unter Vorgabe der Kapillardichte und des Diffusionskoeffizienten von der Größe der Kapillardurchblutung (Mikrozirkulation, kapilläre Perfusion) bzw. dem Sauerstoffverbrauch der Zellen ab. Eine stetige Mikrozirkulation (Kapillarperfusion) ist dabei Voraussetzung zur Erhaltung des vitalen Zellgeschehens.

Direkte Folge einer gestörten kapillären Perfusion ist die Hypoxie, die zu anärober Glykolyse und einem Zusammenbruch der Atmungskettenphosphorylierung führt. Die Folge sind Änderungen des Säure-Basen Haushalts (Lactat-Acidose) sowie ein ATP-Mangel mit Einwirkung auf energieabhängige Zustände von Konzentrationsdifferenzen, osmotischen Gefällen und Ionenverteilungen. Dies gilt nicht nur bei Beeinträchtigung von Atemfunktion, Herz-Kreislauffunktion und Sauerstofftransport des Blutes, sondern auch hinsichtlich pathophysiologischer Alterungsprozesse.

Beim Altern kann es sich um chronisch persistierende Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems als Folge von Veränderungen besonders der arteriellen Gefäßwände handeln, die gerade im Bereich des das Altern bestimmenden Gehirnes zu einer Störung der Mikrozirkulation führen:

- a) durch Abnahme der Gefäßmotilität und der damit verbundenen Einschränkung einer gegenregulativen Vasodilatation und -konstriktion, die bei schwankenden Blutdrücken den kapillären Druckgradienten und damit die Kapillarperfusion konstant halten; d.h. eine Autoregulation ist nicht mehr möglich.
- b) durch Abnahme der Gehirndurchblutung allgemein, die sich besonders am venösen Teil des Versorgungsbezirkes der kapillären Perfusion auswirkt, dessen Sauerstoffdruck den besten Indikator für den Sauerstoffdruck an

entscheidender Stelle im Gewebe darstellt. Diese Problematik der Gewebedurchblutung wurde anhand der Modellvorstellung von Gewebezylindern anschaulich von KROGH (1918/1919) schematisiert und von G. THEWS (1953/1960) mathematisch formuliert.

Die pathophysiologische Abnahme der Gehirndurchblutung ist abzugrenzen von einer physiologisch für den Alterungsprozeß völlig normalen Durchblutungsabnahme, die eine Folge der Abnahme des Sauerstoffverbrauches des Gewebes bei Abnahme der Zellzahl der nicht regenerationsfähigen Ganglienzellen ist, da der Zeitablauf der Mitose-, Meiose- und der Lebensdauer von Zellen eines Organismus genfixiert gesteuert wird (PUPPE, K.P., 1971, PUPPE-ERDMANN, B., 1973).

In die Therapie einer causal arteriellen Gewebshypoxie z.B. bei Lungenfunktionsstörungen, Einatmen sauerstoffarmer Gasgemische oder anderer Ursachen der Gewebshypoxie wie Hypovolämie des Blutkreislaufes infolge Blut- und Plasmaverlust und bei Dehydratation, Verminderung der kardialen Förderleistung, anaphylaktische Kreislaufreaktionen, neurogenen Faktoren, Endotoxinen u.a. sollte gleichzeitig eine pharmakologische Applikation miteinbezogen werden, die unterstützend in die Vermeidung von Störungen der Sauerstoffversorgung der Gewebe eingreift, insbesondere der Gewebe, die gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich sind, wie das Gehirn.

Fragestellung:

Zur Verhinderung hypoxidotischer Zustände des sauerstoffmanglempfindlichen Gehirns stehen uns eine Anzahl pharmazeutischer Präparate zur Verfügung, deren tatsächliche Wirkung aber noch ungewiß erscheint. Aus diesem Anlaß griffen wir uns zwei der am meisten verwandten Präparate, Xantinal-nicotinat (Complamin^(R)) und Raubasin (Lamuran^(R)) heraus. Untersuchungsziel war:

mit Hilfe von Mikroelektroden in Tierversuchen vor und nach Verabreichung der o.a. Pharmaka die Veränderungen der Sauerstoffmessungen des Hirngewebes über den interkapillären P_{O_2} und die H_2 -Clearance als relative Durchblutungsmessung zu erfassen.

Es sollten Sauerstoffdrucke der Hirnrinde ermittelt werden als einem Bereich hochdifferenzierter Gangliensysteme, deren Schädigung einen Ausfall zwar nicht vitaler Funktionen, doch aber des perceptiven (Agnosien, Apraxien) wie des aperceptiven Geschehens (Amnesien) bedingt. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Auswirkung von Narkose und Blutverlust infolge der Präparation auszuschließen, sollten die Versuche nur an Tieren durchgeführt werden, deren Kreislaufverhalten sich als stabil erwiesen hatte.

B. THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN ZU DEN GEPRÜFTEN SUBSTANZEN

In den genannten Substanzen liegen organische Verbindungen vor, die in der klinischen Suppressionstherapie arterieller und venöser Gefäßverengungen als Vasodilatoren Verwendung finden sowohl im peripheren wie im cerebralen Bereich. Xantiniol-nicotinat und Raubasin sind chemisch völlig unterschiedliche Substanzen, die nach Angaben des Herstellers lediglich denselben Indikationsbereich haben.

1. Xantiniol-nicotinat (Complamin^(R), Wülfig)

Die synthetisch hergestellte Substanz stellt eine leicht wasserlösliche Verbindung von Nicotinsäure mit einer substituierten Xanthinbase (Theophyllin) dar. Die Summenformel lautet $C_{19}H_{26}N_6O_6$; die chemische Bezeichnung ist:

7-(2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino) propyl)-1,3-dimethylxanthin, -pyridin-3-carboxylat (Abb. 1).

Mit Abkömmlingen der Nicotinsäure bzw. des Theophyllins sollen Gefäßverengungen durch direkte Beeinflussung der Gefäßmuskulatur behandelt werden. Das Spektrum der klinischen Anwendbarkeit erstreckt sich laut pharmazeutischem Hersteller für das von uns untersuchte Complamin^(R) der Fa. Johann A. Wülfig-Bauer & Cie, Düsseldorf, auf periphere arterielle und venöse wie cerebrale und koronare Durchblutungsstörungen (Pharmindex 1974). KUSCHINSKY (1970) schränkt eine solche Indikation auf "arterielle periphere Durchblutungsstörungen" ein.

Die im Xantiniol-nicotinat vorliegenden Wirkstoffe sind Theophyllin und Nicotinsäure.

Theophyllin : Die Wirkung dieser Substanz wird von KUEMMERLE (1973) als komplexe, das Herzkreislaufsystem betreffend, beschrieben, da sie einerseits zentral angreift, andererseits eine periphere Wirkung auf Herz, Kreislauf und Gefäße ausübt,

die im Einzelfall sehr unterschiedlich sein können. Es finden sich folgende Effekte:

Stimulation des ZNS und Atemzentrums

Erschlaffung der glatten Muskulatur

Diurese

Erweiterung der Koronargefäße

die Wirkung auf das Herz ist unterschiedlich: zum Teil findet man direkte Stimulierung des Herzens hinsichtlich des Schlagvolumens als auch der Frequenz mit Tachykardie, zum Teil aber auch durch Stimulierung des vagus eine Bradykardie, zum Teil tritt keine Beeinflussung der Frequenz ein

periphere direkte Vasodilatation, zum Teil aber auch durch Stimulation der Vasomotoren eine Vasokonstriktion, nach Gabe therapeutischer Dosen tritt aber meist eine Vasodilatation auf

die Wirkung auf den Blutdruck ist unterschiedlich: einerseits Stimulation der Vasomotoren und des Myocard, andererseits eine Vagusstimulation und periphere Vasodilatation: die Resultante ist im allgemeinen ein leichter Blutdruckanstieg, allerdings selten mehr als 10 mmHg.

Nicotinsäure: Die Nicotinsäure besitzt neben ihrer Eigenschaft als Vitamin (als Antipellagraschutzstoff) ausgesprochen pharmakologische Eigenschaften vor allem auf das Gefäßsystem. Parenterale Applikation führt zu einer kurz dauernden fibrinolytischen Wirkung, allerdings nur das erste Mal. Gegen eine zweite Dosis liegt eine mehrere Tage andauernde Resistenz vor (KUEMMERLE, 1973). Eigenschaften auf das Gefäßsystem sind (KUEMMERLE, 1973): Vasodilatation, insbesondere der oberen Körperhälfte in form eines flüßh, subjektiv als Jucken und Brennen empfunden. Nicht zurückzuführen ist dieser Effekt auf eine Dilatation der Gehirngefäße (SCHEINBERG, 1950). Die Gehirndurchblutung soll sich nicht ändern.

2. Raubasin (Lamuran^(R), Boehringer)

Raubasin (Tetrahydroserpentin = Ajmalicin) wurde von SIDDQUI (1931) isoliert, 1954 von NEUSS, BOAZ und FORBES unter der Bezeichnung "Alkaloid F" beschrieben, 1954 wurde es von KLOHS et al. isoliert. Die schwach basische tertiäre Indolbase Raubasin steht in nächster Verwandtschaft zu dem Rauwolfiaalkaloid Serpentin. Es ist ein hydriertes Serpentin, das durch Entzug von vier H-Atomen wieder in Serpentin überführt werden kann (KLOHS et al., 1954). Das Grundgerüst besteht aus einem 5-Ringsystem.

Mit Nebenalkaloiden aus Rauwolfia Serpentina (Raubasin) sollen Gefäßverengungen durch postganglionäre Sympathicolysen behandelt werden. Auch hier umfaßt der klinische Anwendungsbereich (Pharmindex 1974) des von uns untersuchten Lamuran^(R) der Fa. Boehringer, Mannheim, zerebrale und periphere arterielle und venöse Durchblutungsstörungen. KUSCHINSKY (1970) gibt als Indikation des "Neben"-Alkaloids Raubasin (Lamuran^(R)) "Durchblutungsstörungen" an.

Gegenregulatorische Störungen wie sie bei einer zentralen und peripheren Störung der adrenergen Strukturen in Erscheinung treten durch Applikation zum Beispiel des oft verschriebenen Rauwolfia Serpentina Vertreters Reserpin, werden durch Raubasin nicht beeinflusst: Über eine Erhöhung des Herzminutenvolumens wird die periphere Durchblutung gesteigert (KUEMMERLE, 1973). Ansonsten treten ähnliche Effekte wie auch der übrigen Rauwolfia Serpentina Alkaloide auf (KRONEBERG , 1958).

adrenergisch blockierende Wirkung durch postganglionäre Sympatholyse

Blutdruckabfall über eine anfängliche Katecholaminverarmung des Myocards, aber auch durch direkten Angriff an der Gefäßmuskulatur

erregende Wirkung auf Magen-Darmtrakt und Uterus

zentrale Hemmwirkung bei Analeptica-induzierten Krämpfen

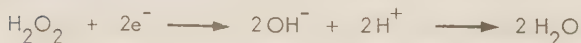
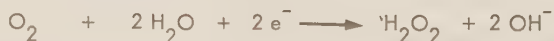
antiemetische Wirkung

Herabsetzung der spinalen Reflexe

C. METHODIK

1. Theoretische Grundlagen

Seit Entwicklung der Mikroelektrodenteknik (CATER und SILVER, 1961) können polarographisch Sauerstoffdrucke nicht nur in Blut und Elektrolytlösungen (GLEICHMANN und LÜBBERS, 1960) ermittelt, sondern auch Fragen der Sauerstoffversorgung im Mikrobereich der Gewebe, wie des Gehirnes (LÜBBERS, 1965/68; HEIDENREICH, ERDMANN, METZGER und THEWS, 1970 ; u.a.), der Muskulatur (KUNZE, 1966) von DS-Nierencarcinosarkomen (VAUPEL, GÜNTHER, ERDMANN, KUNKE und THEWS, 1972) etc. geklärt werden. Das Meßprinzip solcher Untersuchungen liegt im Anlegen einer negativen Spannung an polarisierbare Metallelektroden . Grundsätzlich können solche Metalle verwandt werden, die man als edle Metalle bezeichnet. Am häufigsten werden Platin (CATER und SILVER, 1961; LÜBBERS, 1962; FATT, 1964; GULD, 1964; u.a.), Gold (EVANS und NYLOR, 1966/67; WHALEN und Mitarb., 1967; ERDMANN, 1971; u.a.) und Kupfer (YAGI et al., 1963) verwandt. Der an die Elektroden Spitze diffundierende molekulare Sauerstoff wird in saurem Milieu zu H_2O_2 , bei neutralen bzw. alkalischen Verhältnissen zu Wasser reduziert. Elektrochemisch kann dies nach KOLTHOFF und LINGUANE (1952) formuliert werden:



Durch diese Reaktion wird an der Elektrodenoberfläche fortlaufend molekularer Sauerstoff entfernt. Damit sinkt die Konzentration von molekularem O_2 an der Elektrodenoberfläche ab, es entsteht ein Konzentrationsgradient von molekularem Sauerstoff von umgebendem Medium zur Elektrodenoberfläche. Entsprechend die-

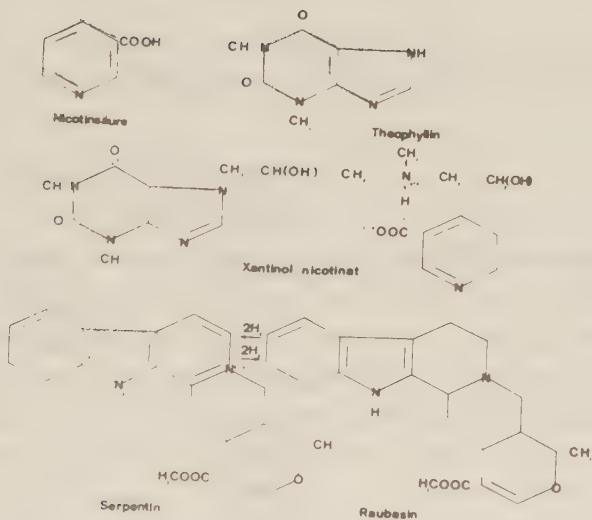


Abb. 1: Die Strukturformeln von Xantinol-nicotinat und Raubasin.

Wie in Abb. 1 dargestellt, sind die in Xantinol-nicotinat vorliegenden Wirkstoffe Nicotinsäure und Theophyllin.

Raubasin ist ein hydriertes Serpentin, das durch Entzug von vier H-Atomen in Serpentin überführt werden kann.

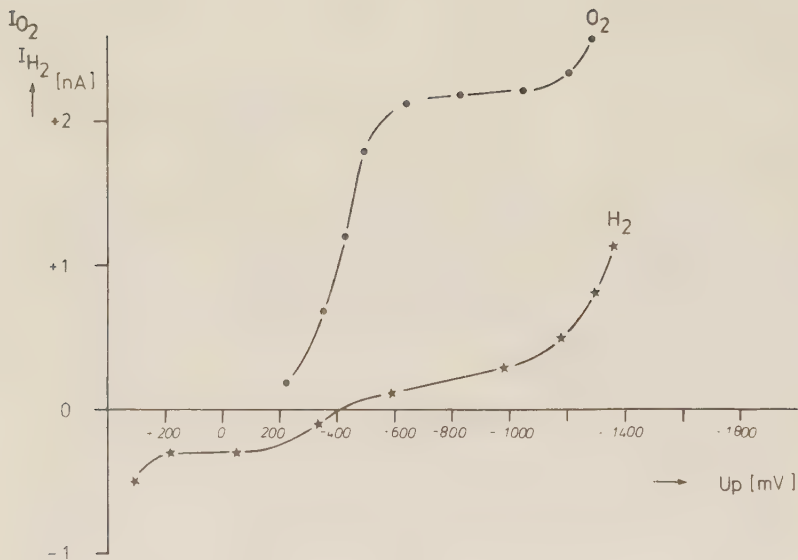


Abb. 2 :

H_2 / O_2 -Polarogramm einer Goldmikroelektrode.

Es ist die Polarisationsspannung U_p in mV gegen den Strom I in nA aufgetragen. Im Bereich zwischen -600 mV und -1100 mV ist für O_2 , im Bereich zwischen +200 mV bis -100 mV für H_2 ein Plateau zu erkennen. Im Bereich dieses sogenannten Plateaus nimmt der Diffusionsgrenzstrom trotz steigender Spannung nicht zu. Er ist allein abhängig von der im Meßmedium herrschenden O_2 -Konzentration. Da im Gewebe Potentiale von bis zu 200 mV auftreten können, die sich der angelegten Polarisationsspannung zuaddieren oder von ihr subtrahieren, ist es günstig, in der Mitte des Plateaus zu messen, weil dann durch derartige Störspannungen ausgelöste Verschiebungen der an der Elektrode tatsächlich anliegenden Spannung keine Änderung der Meßanzeige bewirken.

sem Konzentrationsgradienten diffundiert Sauerstoff vom umgebenden Medium an die Elektrodenoberfläche nach. Die Geschwindigkeit der Nachlieferung von O_2 wird begrenzt durch den Diffusionswiderstand des Mediums.

Eine Ionisierung des O_2 an der Elektrodenoberfläche hängt bei vorgegebener Sauerstoffkonzentration entsprechend dem im Medium herrschenden P_{O_2} ab:

- a) von der angelegten Polarisationsspannung
- b) vom Elektrodenspitzendurchmesser bzw. der Größe der Elektrodenoberfläche

zu a) entsprechend der an die Kathode angelegten Spannung zeigt sich eine Änderung des durch Ionisierung von O_2 -Molekülen entstehenden Stromes.

Wird die Spannung weiter erhöht, so erreicht sie irgendwann einen Wert, bei dem alle an der Oberfläche befindlichen O_2 -Moleküle ionisiert werden und der Stromfluß damit abhängig von der Nachschubgeschwindigkeit der O_2 -Moleküle aus dem umgebenden Medium wird. Damit steigt trotz weiterer Erhöhung der Polarisationsspannung der Stromfluß nicht weiter an; er ist allein von der Diffusionsgeschwindigkeit der O_2 -Moleküle bei vorgegebener Konzentration im Medium abhängig; wir sprechen vom Diffusionsgrenzstrom.

Wird die angelegte Spannung über einen bestimmten Wert weiter erhöht, so werden auch andere sich in der Lösung befindlichen Moleküle und Ionen am Elektronentransport beteiligt, der Stromfluß wird von diesem Spannungswert an wieder größer, aber O_2 unabhängig. Der Spannungsbereich, bei dem der reine O_2 -Diffusionsstrom gemessen wird, wird als Plateau Polarisationsplateau, die Stromspannungskurve als Polarogramm bezeichnet (Abb. 2).

Der Plateaubereich für Platinelektroden liegt zwischen -500 -- -900 mV, für Gold-
elektroden nach ERDMANN (1971) im Bereich von -600 -- -1100 mV. Im Bereich des Plateaus ist der Stromfluß nur noch abhängig von der O_2 -Konzen-

tration bzw. dem P_{O_2} , da die Diffusionsbedingungen konstant sind. Es ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen Stromstärke und Sauerstoffkonzentration bzw. -partialdruck. Der Elektrodenwiderstand ergibt sich aus dem Verhältnis Polarisationsspannung/Diffusionsgrenzstrom, der O_2 -konzentrationsabhängig ist. Bei Mikroelektroden von 2 - 5 μ beträgt er etwa 10^9 Ohm in luftgesättigter 0,2 molarer KCl-Lösung.

zu b) Je geringer der Durchmesser der Elektrode ist, desto geringer ist die Abhängigkeit der Grenzstromgröße von den Diffusions-Konvektionsbedingungen des Gewebes für molekularen O_2 (FATT, 1964; GRUNEWALD, 1969; KRELL, 1972).

Entsprechend der polarographischen O_2 -Messung kann nach demselben Meßprinzip mit derselben Meßanordnung auch die H_2 -Konzentration polarographisch bestimmt werden. Die Stromspannungskurve (Polarogramm Abb. 2) für H_2 zeigt ein Plateau für den H_2 -Diffusionsgrenzstrom zwischen +200 und 0 bis -100 mV.*

Um eine nennenswerte Schädigung der untersuchten biologischen Strukturen zu vermeiden, sollten die Elektrodenspitzendurchmesser unter 5 μ betragen. Um ein stabiles Einstellen der Elektroden zu erzielen und eine Verkleinerung des Sauerstoffdiffusionsgrenzstromes durch Proteinniederschläge an der Elektrodenoberfläche auszuschließen, sollte die Elektrodenspitze mit Polystyrol, Silikonkautschuk oder Rhoplex überzogen werden (KRELL, 1972).

2. Elektrodenherstellung

Nach dem von ERDMANN (1971) angegebenen Verfahren (Abb. 3) erfolgte die Herstellung in folgenden Schritten:

- a) Ausziehen eines glasummantelten Golddrahtes nach der Methode von NIXDORF (1967), so daß der Durchmesser des Goldkerns etwa 1 μ , die Dicke des Glasmantels 1 - 2 μ betragen (Batelle Institut, Frankfurt/Main).

* (grundsätzlich wird mit der membranbespannten Elektrode der Partialdruck, nicht die Konzentration gemessen)

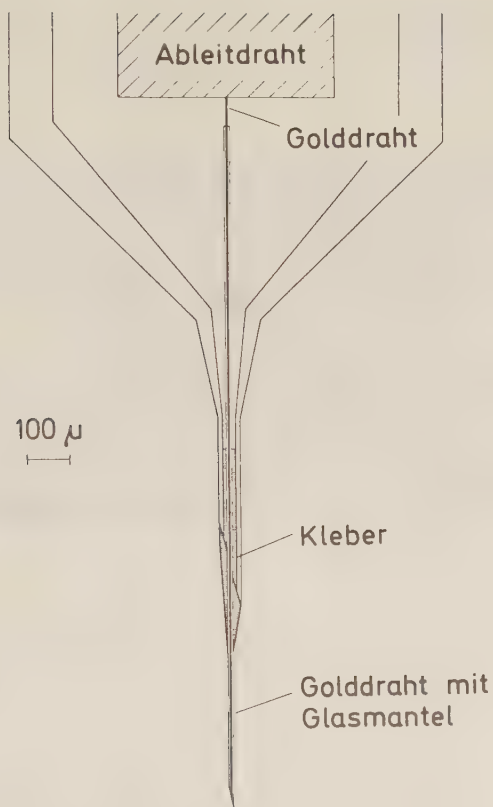


Abb. 3 : Goldmikroelektrode (ERDMANN, 1971)
 Durch schrägen Anschliff der Spitze wird die messende Oberfläche vergrößert, das Eindringen der Spitze in das Gewebe erleichtert und eine zu starke Druckbelastung der messenden Oberfläche vermieden.

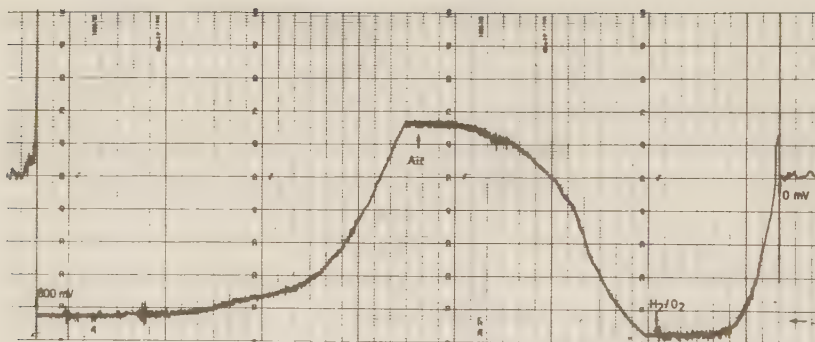


Abb. 4: $P_{O_2^-}$ und H_2 -Clearancemessung.

Der Wechsel der Polarisationsspannung, die Verabreichung eines inspiratorisch H_2/O_2 (79 : 21 Vol %) -Atemgases sowie die Umschaltung auf Luftatmung sind durch Pfeile gekennzeichnet. Am linken und rechten Bildrand ist die Darstellung der P_{O_2} , in der Bildmitte die H_2 -Clearancekurve zu sehen.

Da die Eingangsfunktionen nicht bekannt sind, können nur relative Durchblutungsänderungen durch Vergleich hintereinander aufgenommener H_2 -Auswaschkurven an derselben Stelle ermittelt werden (ERDMANN, 1972).

- b) Zerschneiden der glasisolierten Drähte in 1 cm lange Stücke. Diese werden in schnell härtendem Acrylat (Technovit 4071, Standardpulver und Lösung UNV, Fa. Kulzer & Co., Bad Homburg v.d.H.) eingebettet, schräg angeschliffen und durch Aceton wieder herausgelöst.
- c) Verbinden des angeschliffenen Golddrahtes mit einem lackisolierten Kupferdraht unter Verwendung von Leitsilber (Auromal 37 M, Fa. Doduco-KG, Pforzheim).
- d) Ausziehen einer Glaskapillare mit einem Elektrodenpuller (Fa. Hampel, Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt/Main) zu einer konischen Spitze.
- e) Einführen des glasummantelten Golddrahtes in die Kapillare und Fixierung in deren Spitze mit einem Zweikomponentenkleber (UHU-Plus-5-Minuten, UHU GmbH, Bühl/Baden), Härten im Wärmeschrank bei 80°C.
- f) Überziehen der Elektrodenspitze mit einem O₂-diffusiblen Silikonat (Primal AC 35, Fa. Röhm u. Haas, Darmstadt), Trocknen bei 80°C.
- g) Als Referenzelektrode wurde eine subcutan fixierbare Ag-AgCl-Elektrode verwendet. Die Herstellung erfolgte durch Chlorieren eines normalen Silberdrahtes in 1-molarer KCl-Lösung bei +2 V am Silberdraht gegenüber einer indifferenten Gegenelektrode.

3. Vorgehen bei O₂ - H₂ - Messung

Zur Messung wurden die Elektroden in einen polarographischen Stromkreis eingeschaltet. Das für O₂ charakteristische Plateau des Polarogramms der von uns verwandten Goldmikroelektroden liegt im Bereich von -600 - -1100 mV, als Polarisationsspannung wurden -850 mV angelegt. Die Eichung erfolgte in einer 0,2-molaren KCl-Lösung, die mit Gasgemischen bekannten Sauerstoffdruckes äquilibriert worden war (SILVER, 1965). Die Elektroden wurden mit Gasgemischen von 3; 5; 10 Vol% O₂ in N₂ und 100 % N₂ geeicht. Nur Elektroden mit linearer Eichcharakteristik und Null-Strom bei 100 % N₂ und ausreichenden Nachkalibrierungswerten wurden im Versuch eingesetzt. Eine erneute Einstellung nach Änderung der

Meßwerte lag bei 10 - 20 sec. Zur Durchführung der Experimente waren die Elektroden an einem Mikromanipulator (Fa. Précision Cinematographique, Paris) befestigt, mit dem sie in $10\text{ }\mu$ -Schritten vorgeschoben werden konnten.

Die polarographische H_2 -Messung diente zur Aufnahme von H_2 -Clearancekurven. Bei einer Polarisationsspannung von +100 mV wurde nach Sättigung des Gewebes mit H_2 über die Einatmung eines H_2/O_2 (79 : 21 Vol%)-Gemisches nach Umschalten auf Luftatmung der Abfall der Konzentration des Inertgases H_2 im Gewebe gemessen, dessen Zeitverlauf durchblutungsabhängig ist (Abb. 4).

4. Aufbau des elektronischen Meßkreises

Der polarographischen Messung liegt das Phänomen der Polarisation von Metalloberflächen in Elektrolytlösungen bei Anlegen einer Spannung zugrunde (TÖDT, 1958). Bei Schließen des Stromkreises über eine Referenzelektrode kommt es entsprechend dem Potentialgefälle zur Bildung einer Helmholtzschen Doppelschicht, wodurch am Übergang Kathode-Elektrolyt ein Stromfluß verhindert wird. In Anwesenheit von Sauerstoffmolekülen übernehmen diese aufgrund ihrer Affinität zur Kathode deren Elektronen und bewirken so einen Stromfluß. Bei Anlegen sehr hoher Spannungen können auch andere in der Lösung vorhandene Moleküle, z.T. auch Ionen Elektronen übernehmen. Um einen ungehinderten Elektronenaustausch des Referenzelektroden-Elektrolytüberganges zu sichern, werden diese mit einem Salz überzogen, dessen Säureanteil als Ion in der Lösung vorliegt (z.B. Ag-AgCl-Elektrode).

Über ein Potentiometer wird entsprechend dem ermittelten Plateaubereich der Stromspannungskurve für O_2 die Meßspannung für Sauerstoff eingestellt (Abb. 4). Durch Umschalten auf ein weiteres Potentiometer, dessen Meßspannung auf die für H_2 notwendige Polarisationsspannung von +100 mV eingestellt ist, können wahlweise Sauerstoff- und Wasserstoffbestimmungen durchgeführt werden (Abb. 4).

Ein Problem elektronischer Art liegt darin, die im Bereich von 1 nA und darunter liegenden geringen Ströme der Messung zugänglich zu machen. Dazu müssen hohe Verstärkungen vorgenommen werden: gut geeignet sind als Nano-Ampere-Meter arbeitende Operationsverstärker mit Feldeffekttransistoreingang (Philbrick Nexus 1009, Fa. Kontron, München), die wahlweise auf verschiedene Meßbereiche zwischen 10^{-7} - 10^{-10} A umgeschaltet werden können. Die Ausgangsspannung $U_A (= I_E \times R)$ ist umso höher, je höher der Rückkopplungswiderstand (10 M, 100 M, 1 G) ist. Um bei einem Strom von 1 nA (10^{-9} A) ein Ausgangssignal von 1 Volt zu bekommen, muß ein Rückkopplungswiderstand von 10^9 Ohm (1 G = 1 Gigaohm) eingeschaltet werden ($-I_E \times R = 10^{-9} \times 10^9 = 1$). Wegen des hochohmigen Elektroden-Elektrolytüberganges und des geringen Meßsignals ist die Messung sehr stör anfällig und muß in einem Faraday'schen Käfig durchgeführt werden. Hochfrequente Störungen im Käfig z.B. durch Bewegung, können zusätzlich durch einen Kondensator im Rückkopplungskreis (100 pF) gedämpft werden (Abb. 5).

Nach KUNKE (1971) ist es möglich, über einen elektronischen Regelkreis, der auch bei hohen Widerständen im Stromkreis über einen Regelverstärker die Polarisationsspannung und damit den O_2 -abhängigen Strom stabil hält, mit derselben Elektrode simultan zur niederohmigen P_{O_2} -Messung eine hochohmige Aktionspotentialmessung durchzuführen.

5. Versuchsaufbau (Abb. 6)

Als Versuchstiere dienten 40 konventionell gehaltene und gefütterte, erwachsene einhalb-jährige Albinoratten beider Geschlechter (Stamm Wistar) mit einem Körpergewicht von 250 - 350 g. In Na-Pentobarbitalnarkose (40 mg/kg KG, intraperitoneal) wurden die Tiere tracheotomiert. Nach Präparation der femoralen bzw. brachialen Vene und Arterie wurden diese zum Zwecke der arteriellen Blutdruckkontrolle bzw. der intravenösen Applikation von Pharmaka kanüliert. Nach Freilegung der Schädeldecke wurden mit

einer kieferchirurgischen Bohrmaschine links und rechts des sinus sagittalis über dem Parietalhirn 1,5 mm im Durchmesser betragende Öffnungen in die Kalotte gebohrt. Die narkotisierten und spontan atmenden Versuchstiere wurden auf eine Styroporplatte gelagert. Eine Dreipunkthalterung des Rattenkopfes (Fixation zweier konisch angeschliffener Plexiglasstäbe in die meatus acustici externi und einer Plexiglasklemme (intradental) diente dazu, den Kopf des Tieres völlig ruhig zu stellen und Bewegungsübertragungen von Herzaktion und Atmung auszuschließen.

Die Elektroden wurden in einen stereotaktischen Mikromanipulator (Fa. La Précision Cinematographique, Paris) eingespannt und durch die Bohrlöcher definiert in die Hirnrinde eingefahren. Um einen Elektrodenbruch zu vermeiden, wurde die Dura über der Einstichstelle der Elektrode gespalten. Eine die Öffnung verschließende Fibrinbildung einer oft zunächst auftretenden diffusen Blutung wurde durch Einbringen eines Tropfens Liquemin in jede Öffnung verhindert.

Das Auftreten eines Stromes im Meßkreis galt als Zeichen für die Berührung der Hirnoberfläche durch die Mikroelektrode. Von hier aus wurden die Elektroden 10 μ -weise in den Cortex weiter vorgeschoben und die P_{O_2} -Werte kontinuierlich aufgezeichnet. Aus den dabei entstehenden P_{O_2} -Profilen (Abb. 7) konnte, wie in Abb. 8 dargestellt, im Rahmen von Vorversuchen die P_{O_2} -Verteilung im Cortex berechnet werden. Zur Durchführung der Versuche wurden die Tiere mitsamt der stereotaktischen Einrichtung in einen Faraday'schen Käfig gebracht. Am Versuchsende erfolgte jeweils eine Nacheichung der Elektroden.

6. Untersuchte Parameter (Abb. 6)

Es wurden von uns folgende Parameter untersucht:

- a) der Gewebs- P_{O_2} (wie bereits beschrieben)
- b) die H_2 -Clearance (wie bereits beschrieben)
- c) der systolische und diastolische Blutdruck unter Verwendung eines elektromechanischen Druckwandlers (Statham Transducer p 23 db)

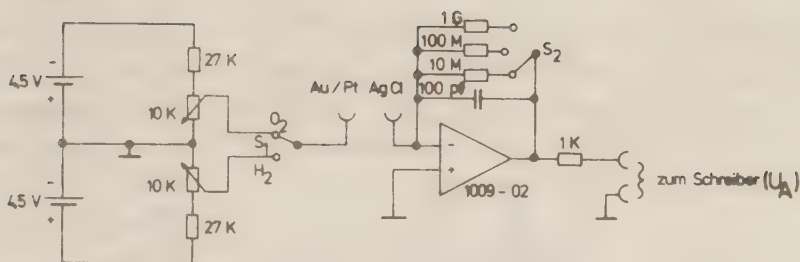


Abb. 5 : Aufbau des elektronischen Meßkreises (ERDMANN, 1972)

Über zwei Spannungsteiler werden aus zwei Batterien die Polarisationsspannungen von -850 mV bzw. $+100 \text{ mV}$ entnommen. Mit Hilfe von zwei linearen $10 \text{ K}\Omega$ Potentiometern werden die gewünschten Polarisationsspannungen für O_2 / H_2 -Messungen getrennt eingestellt. Durch den Schalter S_1 kann eine negative Polarisationsspannung für die O_2 -Messung oder eine positive für H_2 -Messungen abgegriffen werden. Die beiden Widerstände $27 \text{ K}\Omega$ dienen zur Bereichseinstellung der Potentiometer. Der Schalter S_2 schaltet die verschiedenen Empfindlichkeitsbereiche des Amperemeters ein.

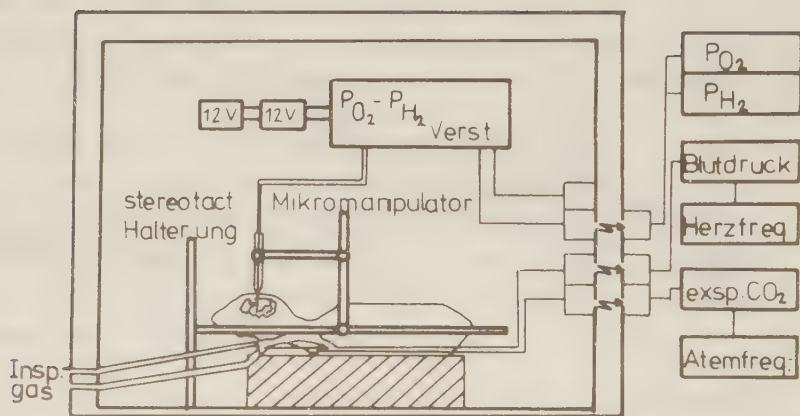


Abb. 6 : Versuchsaufbau (ERDMANN, 1972)

Die Versuche finden in einem Faraday'schen Käfig statt. Die mit Wechselstrom versorgten Registriergeräte befinden sich außerhalb, um Störspannungen innerhalb des Käfigs auszuschließen.

Neben P_{O₂} und H₂-Clearance werden der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, CO₂-Konzentration und Atemfrequenz gemessen.

- d) die Herzfrequenz, mit einem Frequenzumsetzer ausgewertet aus den rhythmischen Schwankungen von systolischem und diastolischem Blutdruck.
- e) die CO_2 -Konzentration über ein Ultrarotabsorptionsspektrometer (URAS, Hartmann & Braun, Frankfurt/Main), aus der CO_2 -Konzentration über einen Frequenzumsetzer die Atemfrequenz durch Erfassung der rhythmischen Schwankungen der inspirat und expirat. CO_2 -Konzentration.

Die letzteren Werte (unter e)) wurden nicht weiter ausgewertet, sie dienten lediglich zur Bestätigung, daß das Tier sich in einem einwandfreien Zustand ohne Atemdepression durch zum Beispiel die Medikation (Na-Pentobarbital) befand.

7. Versuchsdurchführung

Nach Präparation der Tiere in der zuvor beschriebenen Weise und Fixierung der Elektroden im Cortex wurden die Kontrollgrößen arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und CO_2 -Konzentration sowie die Atemfrequenz über 20 Minuten registriert, um den einwandfreien Zustand des Tieres zu beweisen.

Die gemessenen Größen wurden auf einem 6-Kanalschreiber (Fa. Ricadenki, Japan) bzw. einem 3-Kanalschreiber der Fa. Siemens (Erlangen) kontinuierlich aufgezeichnet. Die Einstellungsgeschwindigkeit des Schreibers belief sich auf 300 - 500 msec. über die gesamte Schreibbreite. Da bei einer Herzfrequenz von 350 - 400 / min. sowohl der systolische wie auch der diastolische Blutdruck niemals anzeigemäßig voll registriert werden konnten, haben wir für die Auswertung nur den arithmetischen Mitteldruck verwendet.

An die Trachealkanüle wurde ein Schlauchsystem angeschlossen, durch das im Bypass normale Außenluft strömte. Diese Außenluft konnte zur Aufnahme der H_2 -Clearance auf ein H_2 - O_2 - Gemisch (79 : 21 Vol%) umgestellt werden. Nach Aufzeichnung der stabilen Ausgangswerte wurden die Pharmaka Xantinol-nicotinat (Complamin^(R)) in einer Dosierung von 5 mg/kg KG bzw. Raubasin (Lamuran^(R)) in einer Dosierung

von 0,15 mg/kg KG intravenös in 5 sec. injiziert. Da in der Praxis der pharmazeutischen Hersteller oft nur Ampullen / Patient empfiehlt, erfolgte eine dement-sprechende Umrechnung in mg/kg KG, wobei das Gewicht eines Erwachsenen von 70 kg zugrunde gelegt wurde. Richtiger wäre nach FREY (1966) eine Dosierung entsprechend dem Quotienten aus Muskelmasse und Körperfett. Die Ermittlung dieser Größe wäre bei den geringen Gewichts- und Größenverhältnissen unserer Versuchstiere schwierig und fehlerbehaftet.

D. ERGEBNISSE

Nach Einfahren polarisierbarer Metallmikroelektroden wird, wie HEIDENREICH et al. (1970) gezeigt haben (Abb. 7), der jeweils an der Elektrodenspitze herrschende P_{O_2} aufgezeichnet. Bei einem Spitzendurchmesser von unter 5μ (Metallkern und Glasmantel) und damit einem Durchmesser der messenden Elektrodenoberfläche von $2-3\mu$, umfaßt das Meßergebnis einen Gewebsbereich mit einem Durchmesser von $5-10\mu$ (GRUNEWALD, 1969). Wird die Elektrode in definierten Schritten weiter vorgeschoben, so zeichnet sie entlang dem Stichkanal die sich entsprechend der Versorgungslage des intrakapillären Gewebes durch die Kapillaren in kleinsten Bereichen laufend ändernden P_{O_2} -Werte auf. Es entsteht ein sogenanntes P_{O_2} -Profil (Abb. 7). Bei Auswertung der in diesen Versuchen (Abb. 7) gemessenen P_{O_2} -Werte im Cortex der erwachsenen Ratte ergibt sich eine Häufigkeitsverteilung, die sehr niedrige P_{O_2} -Werte relativ häufig aufweist, wobei über 50 % der Werte unter 5 mmHg liegen (Abb. 8).

Eine Elektrode kann zur kontinuierlichen Messung an jeder Stelle des P_{O_2} -Profils belassen werden, wobei Messungen unter den Bedingungen vorgezogen werden sollten, wie sie im Gewebe am häufigsten vorliegen, d.h. in Gebieten mit normalerweise 5 mmHg P_{O_2} und weniger. Bei Einführen von physiopathologisch wirksamen Größen wird dann die dadurch bedingte Veränderung des lokalen Gewebs- P_{O_2} registriert.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, welche Wirkung zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung des Hirngewebes im ärztlichen Alltag benutzte Pharmaka tatsächlich im Mikrobereich des Gewebes haben.

Zur Klärung dieser Frage wurden mikrophysiologische Messungen des Gewebs- P_{O_2} und der H_2 -Clearance als relative Durchblutungsmessung entsprechend der zuvor beschriebenen Methodik durchgeführt. Die Untersuchungen wurden für Xantinol-nicotinat und Raubasin an jeweils 20 erwachsenen 1/2-jährigen Albinoratten (Stamm Wistar) beider Geschlechter durchgeführt unter Kontrolle von makrophysiologischen Parametern wie arterieller Blutdruck und Herzfrequenz.

1. Gewebs- P_{O_2} und H_2 -Clearance in der Hirnrinde, Blutdruck und Herzfrequenz der erwachsenen Ratte nach Xantinol-nicotinatapplikation

Xantinol-nicotinat wurde auf seine die Sauerstoffversorgung des Gewebes verändernde Wirkung an 15 Ratten untersucht. Neben dem P_{O_2} wurde die relative Veränderung der Kapillardurchblutung über die H_2 -Clearance an 5 weiteren Tieren ermittelt. Als Kontrollwerte wurden die makrophysiologischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz aufgezeichnet.

Nach Injektion von Xantinol-nicotinat (5 mg/kg KG) sank der Gewebs- P_{O_2} bei unseren Versuchen ab. Bei Registrierung des P_{O_2} eines hier paradigmatisch herausgestellten Einzelversuches in einem interkapillaren Gewebsareal mit einem P_{O_2} -Ausgangswert von 4,8 mmHg (Abb. 9) lag die Abnahme des P_{O_2} nach Applikation einer mittleren Dosis von Complamin (5 mg/kg) mit 1,5 mmHg bei ca. 70 % des Ausgangswertes. Die Abnahme erfolgte mit einer Latenzzeit von ca. 30 sec. Gleichzeitig mit der Abnahme des P_{O_2} stieg der Blutdruck an und zwar systolischer und diastolischer Druck gleichzeitig um etwa 10 % des in diesem Beispiel gegebenen Ausgangswertes (Abb. 9). Die Herzfrequenz zeigte einen Anstieg von ca. 350 auf maximal ca. 400/min. Während Blutdruck und Herzfrequenz sich relativ schnell wieder normalisierten (10 - 15 min), blieb die Gewebs- P_{O_2} -Depression bis zu 30 min erhalten, wobei bereits ab der zweiten Minute nach Injektion (Abb. 9) eine kontinuierliche Zunahme des P_{O_2} zu verzeichnen war.

In Abb. 10 ist das Verhalten der durchschnittlichen, als prozentuale Anteile der mittleren Ausgangslage ausgedrückten Werte des Gewebs- P_{O_2} , des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz von 15 Versuchstieren nach Applikation von Xantinol-nicotinat (5 mg/kg KG) graphisch dargestellt. Im wesentlichen ergab sich das schon in der Originalregistrierung (Abb. 9) paradigmatisch dargestellte Verhalten: Innerhalb einer Minute nach Injektion fiel der P_{O_2} um ca. 15 % auf ca. 85 % des Ausgangswertes ab, innerhalb einer weiteren Minute um nochmals ca. 20 % auf ca. 65 % des Ausgangswertes.

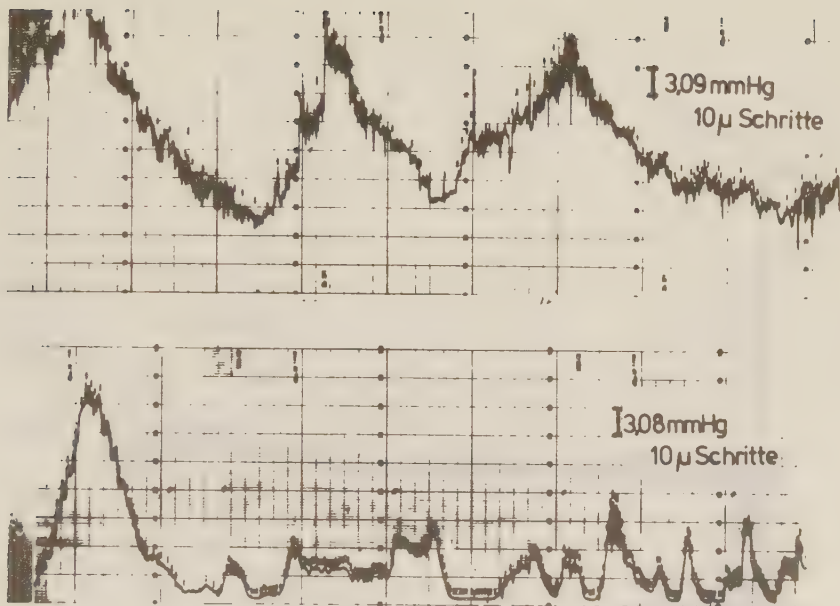


Abb. 7: PO₂-Profil, gemessen in der Hirnrinde einer Ratte

Die dünnen Linien kennzeichnen die Stellen, an denen der Mikromanipulator in Schritten von 10 μ vorgedreht wurde.

Die obere Kurve zeigt ein Profil im frontalen Cortex der Ratte mit relativ hohen PO₂-Werten, wobei die niedrigsten 7 mmHg nicht unterschreiten. Die Gipfel sind stark ausgeprägt und überschreiten 30 mmHg (HEIDENREICH, ERDMANN, METZGER, THEWS, 1970).

Die untere Kurve zeigt das typische Bild eines PO₂-Profils aus dem parietalen Cortex. Es finden sich nur einzelne hohe Gipfel, die zumeist unter 30 mmHg liegen. Der Großteil der Werte ist niedrig, weite Bereiche zeigen PO₂-Werte, die unter 2 mmHg liegen mit kleineren Gipfeln von 6-10 mmHg (METZGER, ERDMANN, HEIDENREICH, 1969).

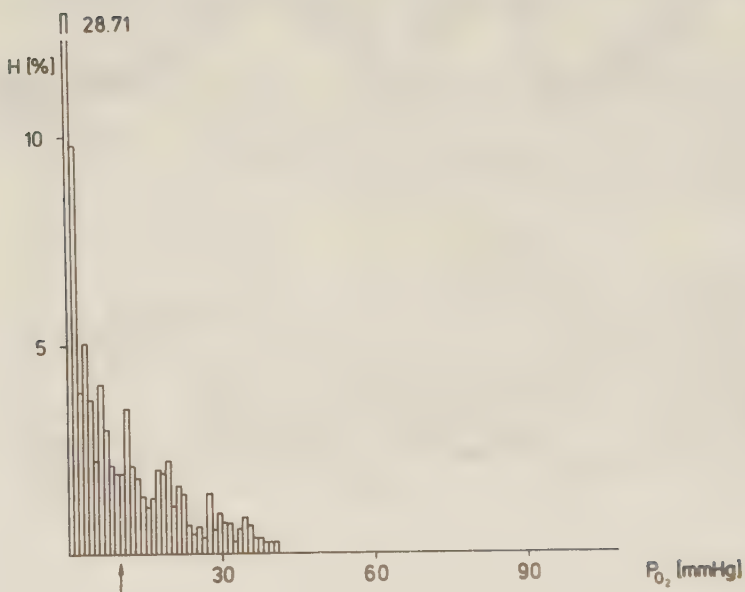


Abb. 8 : Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der P_{O_2} -Werte im parietalen Bereich der Hirnrinde von 40 Ratten.

Abszisse : P_{O_2}

Ordinate: $H (\%)$ = Häufigkeit der P_{O_2} -Werte in %.

Die Breite jeder Säule entspricht 1 mmHg.

In die Häufigkeitsverteilung einbezogen sind 200 P_{O_2} -Profile im parietalen Bereich der Hirnrinde von 50 Ratten beider Geschlechter mit insgesamt 40 000 Werten. 50 % der ermittelten Werte liegen unter 5 mmHg.

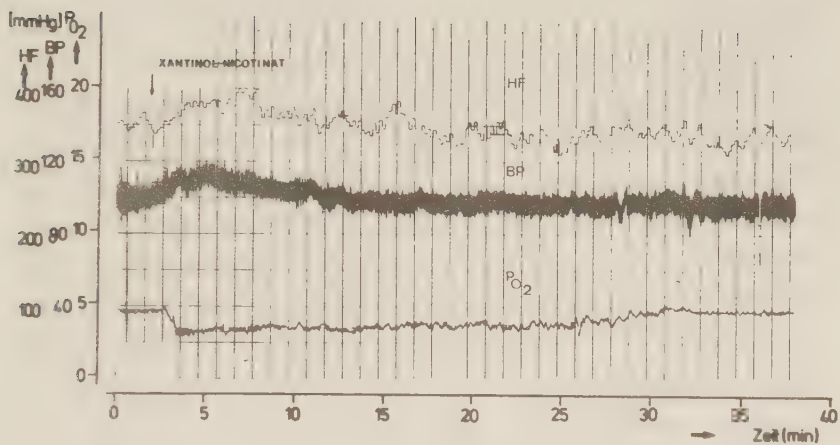


Abb. 9 : Beispiel einer Originalregistrierung des Gewebs- P_{O_2} (P_{O_2}), des arteriellen Blutdruckes (BP) und der Herzfrequenz (HF) vor und nach Injektion von Xantiniol-nicotinat.

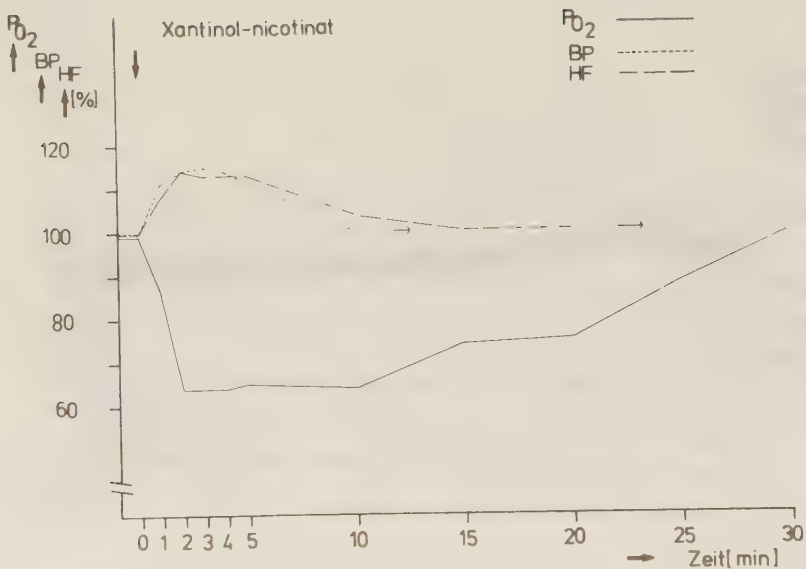


Abb. 10 : Mittelwerte des Gewebs- P_{O_2} (P_{O_2}), des arteriellen arithmetischen Mitteldruckes (BP) und der Herzfrequenz (HF) von 15 Ratten vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat in Prozent der Ausgangswerte (= Mittelwerte der Gewebs- P_{O_2} , arteriellen arithmetischen Mitteldruck- bzw. Herzfrequenz- ausgangswerte aller untersuchter 30 Tiere) :

Durchschnittlicher Ausgangswert	Parameter
4,90 mmHg	P_{O_2}
97,07 mmHg	BP
333,33 /min	HF

Damit war bereits nach 2 Minuten ein Abfall des O_2 -Partialdruckes um ca. 35 % auf ca. 65 % des Ausgangswertes gegeben. Der PO_2 blieb etwa 10 Minuten auf diesem niedrigen Wert stehen, von der 10. Minute nach Injektion ab kam es zu einer nicht mehr unterbrochenen Erholung des Gewebs- P_{O_2} , der nach etwa 30 Minuten seinen Ausgangswert wieder erreichte.

Der arterielle arithmetische Mitteldruck gab Auskunft über den Einfluß der Versuchssubstanzen auf die Stabilität des Kreislaufs. 1 Minute nach Applikation von Xantinol-nicotinat stieg der Blutdruck wie auch in der Originalregistrierung beschrieben an, im Mittel um ca. 10 % über dem Ausgangswert. Die maximale durchschnittliche Änderung des Blutdruckes lag bei ca. 115 % des Ausgangswertes. Von der 3. bis zur 10. Minute folgte dem Anstieg der Werte entsprechender Abfall der gefundenen Durchschnittswerte des arithmetischen Mitteldruckes. Nach der 10. Minute war der Ausgangswert des Blutdruckes wieder erreicht und es fanden keine wesentlichen Änderungen mehr statt.

Die Herzfrequenz zeigte ein dem arithmetischen Mitteldruck ähnliches Verhalten. Sie stieg nach Injektion von Xantinol-nicotinat nach einer Minute im Mittel um etwa 8 % an, nach der 2. Minute hatte sie ihren Maximalwert mit ca. 114 % des Ausgangswertes erreicht. Die Herzfrequenz fiel in den nächsten Minuten nur sehr langsam ab. Nach der 5. Minute stärker und erreichte den Ausgangswert 15 Minuten nach Applikation von Xantinol-nicotinat, um sich danach nicht mehr wesentlich zu verändern.

An insgesamt 5 weiteren Tieren wurde unabhängig von den zuvor beschriebenen PO_2 -Versuchen in einer ähnlichen Versuchsdurchführung die H_2 -Clearance vor und nach Applikation von Xantinol-nicotinat (5 mg/kg KG) aufgenommen (Abb. 11). Die Auswaschgeschwindigkeit des H_2 (durchblutungsabhängig) nahm nach Xantinol-nicotinatapplikation keine wesentliche Veränderung an. Sie war in zwei Versuchen gleichbleibend, in einem Versuch war die H_2 -Clearance leicht beschleunigt im Sinne einer geringen Durchblutungsvermehrung, in zwei Versuchen war sie unwesentlich ver-

langsam im Sinne einer minimalen Durchblutungsverminderung. Die Änderungen lagen in allen Versuchen noch im physiologischen Schwankungsbereich der Hirndurchblutung.

2. Gewebs- P_{O_2} und H_2 -Clearance in der Hirnrinde, Blutdruck und Herzfrequenz der erwachsenen Ratte nach Raubasinapplikation

Raubasin wurde auf seine die Sauerstoffversorgung des Gewebes verändernde Wirkung an 15 Ratten untersucht. Daneben wurden an 5 weiteren Ratten die H_2 -Clearancekurven aufgenommen. Neben dem P_{O_2} und der H_2 -Clearance wurden die makrophysiologischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt.

Nach Injektion von Raubasin (0,15 mg/kg KG) sank in einem hier paradigmatisch herausgestellten Einzelversuch (Abb. 12) bei einem Ausgangswert des $\dot{P}_{O_2}$ von 5,3 mmHg dieser mit einer Latenzzeit von 45 bis 50 Sekunden um ca. 25 % ab. Nach einem kurzfristigen Abfall des P_{O_2} stieg dieser in der 2. Minute nach Applikation von Raubasin an und erreichte drei Minuten nach Applikation einen Wert, der um etwa 25 % über dem Ausgangswert lag. Dieser erhöhte Gewebs- P_{O_2} blieb etwa 15 Minuten konstant und sank dann allmählich wieder ab, um etwa 30 Minuten nach Applikation den Ausgangswert wieder zu erreichen. Der mitregistrierte Blutdruck zeigte keine entsprechenden Schwankungen um den Ausgangswert. Er fiel direkt nach Applikation des Raubasin auf einen niedrigeren Wert ab, der etwa 10 % unter dem Ausgangswert lag, blieb mit einigen Schwankungen auf diesem Wert stehen und erholte sich etwa 25 Minuten nach Applikation wieder langsam, um nach etwa 30 Minuten den Ausgangswert wieder zu erreichen. Die Herzfrequenz nach Applikation von Raubasin zeigte ein dem Blutdruck umgekehrtes Verhalten, sie stieg mit einer Latenz von einer Minute von ihrem Ausgangswert um 340 / min auf fast 400 / min an und erholte sich erst wieder synchron zum Blutdruck nach 20 bis 25 Minuten, um nach 30 Minuten ebenfalls den Ausgangswert wieder erreicht zu haben.

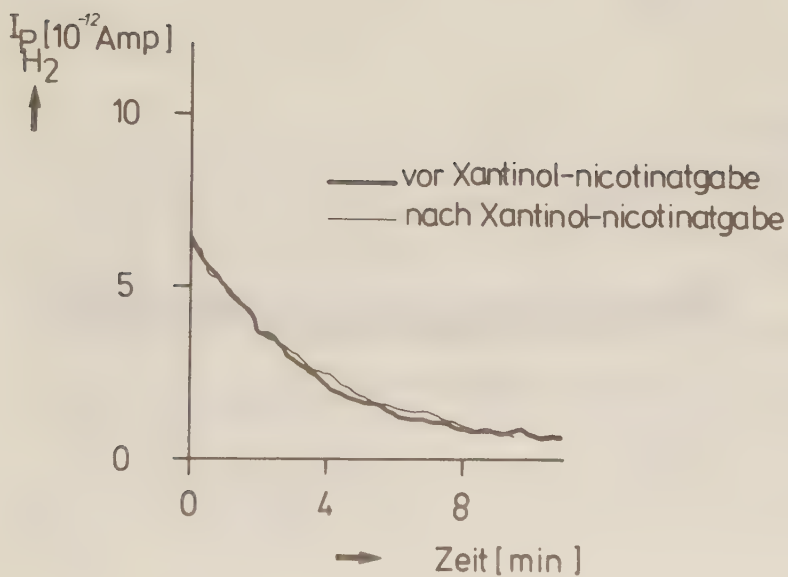


Abb. 11: Beispiel einer H_2 -Auswaschkurve vor und drei Minuten nach Xantinol-nicotinatgabe. Es finden sich keine wesentlichen Veränderungen der Clearancekurven.

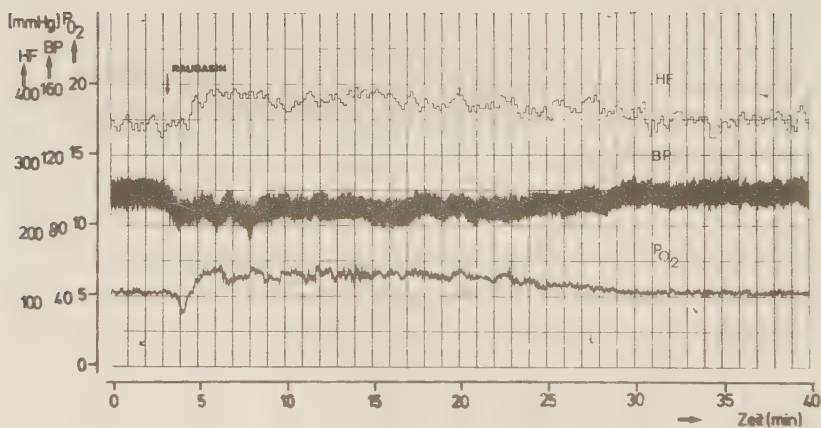


Abb. 12 : Beispiel einer Originalregistrierung des Gewebs- P_{O_2} (P_{O_2}), des arteriellen Blutdruckes (BP) und der Herzfrequenz (HF) vor und nach Injektion von Raubasin.

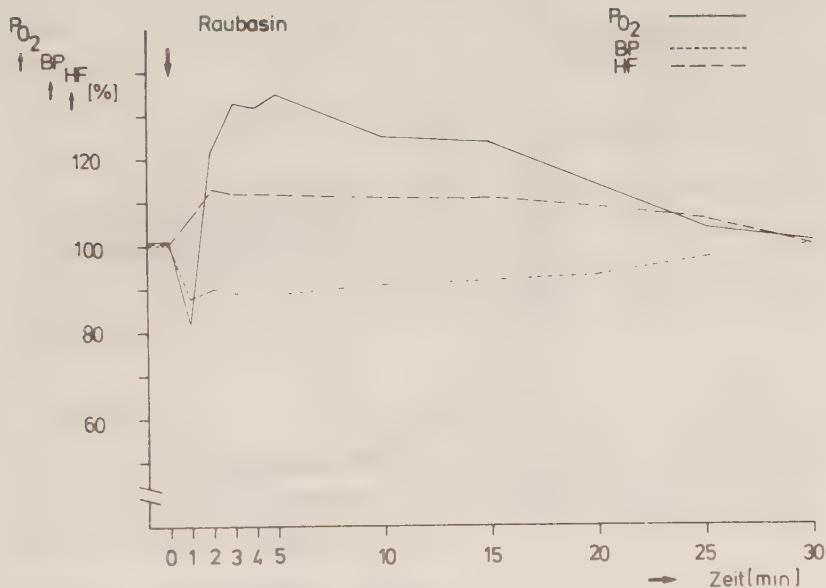


Abb. 13 : Mittelwerte des Gewebs- P_{O_2} (P_{O_2}), des arteriellen arithmetischen Mitteldruckes (BP) und der Herzfrequenz (HF) von 15 Ratten vor und nach Injektion von Raubasin in Prozent der Ausgangswerte (= Mittelwerte der Gewebs- P_{O_2} -, arteriellen arithmetischen Mitteldruck- bzw. Herzfrequenzausgangswerte aller untersuchter 30 Tiere :

Durchschnittlicher Ausgangswert	Parameter
4,90 mmHg	P_{O_2}
97,07 mmHg	BP
333,33 / min	HF

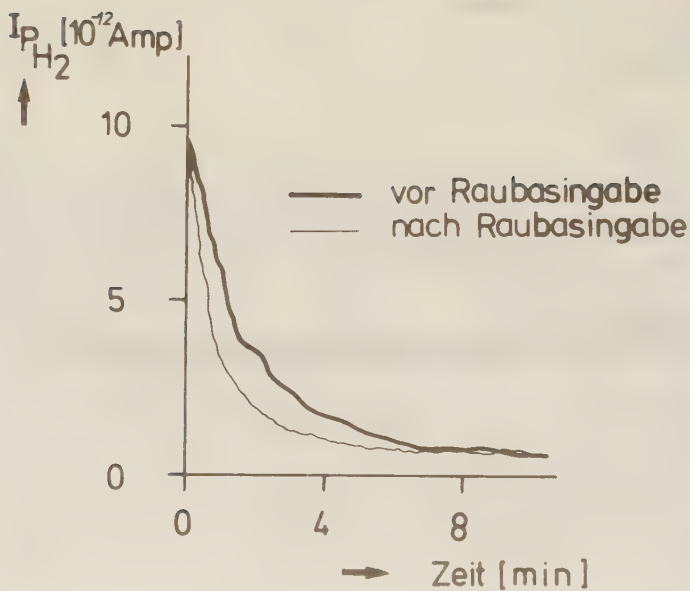


Abb. 14 : Beispiel einer H_2 -Auswaschkurve vor und fünf Minuten nach Raubasingabe. Nach Injektion zeigte sich eine deutliche Zunahme der H_2 -Auswaschgeschwindigkeit.

In Abb. 13 wurden entsprechend der Originalregistrierung die durchschnittlichen, als prozentuale Anteile der mittleren Ausgangslage ausgedrückten Werte von 15 Versuchen mit Raubasin für den P_{O_2} , den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Im Mittel sank der P_{O_2} innerhalb der ersten Minute nach Applikation von Raubasin um ca. 18 % auf ca. 82 % ab. Der Gewebs- P_{O_2} stieg steil an und hatte zwei Minuten nach Applikation einen Wert erreicht, der ca. 22 % über dem Ausgangswert liegt. Zwischen der dritten und fünften Minute fanden wir eine maximale P_{O_2} -Zunahme auf 130 - 140 % des Ausgangswertes. Danach kam es zu einem allmählichen Abfall des P_{O_2} , der den Ausgangswert nach 25 - 30 Minuten asymptotisch erreicht.

Der Blutdruck zeigte während der gesamten Wirkzeit des Raubasin eine Erniedrigung. Er fiel innerhalb der ersten Minute um ca. 12 % ab, blieb auf diesem Niveau für etwa fünf Minuten stehen, und erholte sich dann allmählich, hatte aber erst nach 30 Minuten den Ausgangswert wieder erreicht.

Die Herzfrequenz stieg direkt nach Applikation von Raubasin steil an, lag zwei Minuten nach Applikation ca. 12 % über dem Ausgangswert und erholt sich erst langsam bis zur 15. Minute, dann schneller, um sich ca. 30 Minuten nach Applikation ebenfalls dem Ausgangswert wieder anzunähern.

Wie zuvor bei Xantinol-nicotinat wurden auch von Raubasin an fünf weiteren Tieren vor und nach Applikation H_2 -Clearancekurven aufgenommen. Die in Abb. 14 dargestellten Clearancekurven zeigen deutlich eine Zunahme der Clearancegeschwindigkeit, was auf eine Erhöhung der Hirndurchblutung rückschließen läßt. Diese Symptomatik wurde in allen fünf Versuchen festgestellt. Die Halbwertszeiten verkürzten sich dabei beträchtlich. Wegen des rein qualitativen Charakters der H_2 -Clearancekurven läßt sich allerdings ein statistischer Vergleich nicht anstellen.

E. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sollten zwei führende auf dem pharmazeutischen Markt als hirndurchblutungsfördernde Substanzen vertriebene Präparate (Xantinol-nicotinat - Complamin^(R) und Raubasin - Lamuran^(R) auf ihre Wirkung im Mikrobereich untersucht werden.

Die Untersuchungen umfaßten insbesondere P_{O_2} -Messungen mit Mikroelektroden und die Beurteilung von Veränderungen der Kapillarperfusion über die H_2 -Clearance Messung mit denselben Meßspitzen. Sie wurden im Hirngewebe von Ratten als leicht zu handhabende, preiswerte Versuchstiere durchgeführt.

1. Methodenkritik

Als Mikroelektroden wurden Goldmikroelektroden nach ERDMANN (1971) verwendet. Die Eichkurven der nach dem angegebenen Verfahren hergestellten Goldmikroelektroden sind in Elektrolyt- und Albuminlösungen verschiedener Eiweißkonzentration linear, weiterhin bleibt der Nullpunkt konstant. Damit ist die Voraussetzung erfüllt, durch Messungen des P_{O_2} in unterschiedlichen Medien zumindest Aussagen über die relativen Höhen der P_{O_2} -Werte zu machen (KRELL, 1972).

In Elektrolyt- und Eiweißlösungen, die mit gleichen N_2/O_2 -Gemischen äquilibrieren wurden, liegt die Anzeige in Eiweißlösungen 20 % unter den in Elektrolytlösungen gemessenen Werten. Die P_{O_2} Anzeige der benutzten Mikroelektroden ist unabhängig vom pH des Meßmediums von pH 3,2 - pH 9 (KRELL, 1972).

Die Änderung der Anzeige membranüberzogener Elektroden beträgt bei Auftreten von Konvektion etwa 10 % (KRELL, 1972). Damit gilt die Konvektionsabhängigkeit als Unsicherheitsfaktor für Aussagen über Absolutwerte, da die Konvektionsverhältnisse in Geweben bisher nicht bekannt sind.

Werden Mikroelektroden im Gewebe vorgeschoben, wirkt ein Druck von Seiten des Gewebes auf die ableitende Elektrodenoberfläche, von Seiten der Elektrode auf das Gewebe ein. Dadurch kann die Meßanzeige um 30 % unter dem tatsächlichen Wert liegen (FATT, 1964). Das sind Maximalwerte für sehr feste Gewebe wie Niere, Muskel usw. Im sehr weichen Hirngewebe liegt der Fehler durch Druck demgegenüber sehr niedrig.

Der Meßfehler kann demzufolge etwa 20-30 % betragen, wenn von den Eichwerten in Elektrolytlösungen (wir benutzten 0,2 molare KCl-Lösungen) ausgegangen wird. Eine Eichung im Gewebe und damit eine Erfassung der Einflußgrößen ist nicht möglich, da dafür das Gewebe ohne Sauerstoffverbrauch sein müßte. Ein O_2 -verbrauchsfrei gemachtes Gewebe stirbt ab und verändert dabei seine physikalisch-chemischen Eigenschaften.

Sind die Eichkurven linear und der Nullpunkt konstant, ergeben sich nach KRELL (1972) einwandfreie Aussagemöglichkeiten über relative Änderungen des Gewebs- PO_2 sowie des PO_2 -Gradienten. ERDMANN (1972) berücksichtigt bei o.a. Verfahren einen Meßfehler bis zu 50 %. METZGER (1972) nimmt eine Ungenauigkeit der Absolutwerte von ± 5 mmHg an. Die Aussagekraft unserer Ergebnisse ist ausschließlich gegeben bei Beurteilung der relativen Veränderungen der gemessenen PO_2 -Werte.

Zur Narkose der Versuchstiere wurde Na-Pentobarbital (Nembutal^(K)) benutzt, das zu den mittellang wirksamen Barbituraten zählt. ERDMANN (1972) konnte in der Hirnrinde bei spontan atmenden Ratten unter Barbituratnarkose eine erhebliche Gewebs- PO_2 -depressive Wirkung nachweisen, die er auf eine Verminderung der Kapillarperfusion zurückführt. Da unsere Versuche im steady state der Barbituratwirkung durchgeführt wurden, dürfte zwar eine über die Versuchszeit sich konstant haltende PO_2 -Minderung vorliegen, letzten Endes aber keine Beeinflussung auf eine relative Änderung des Ausgangs- PO_2 unter dem Einfluß der zugeführten Versuchssubstanzen erfolgen, zumal bei Versuchsbeginn, etwa 30 min. nach Narkosebeginn, nur noch eine oberflächliche Barbituratnarkose vorlag. Das gleiche

gilt für den arteriellen Blutdruck und die Pulsfrequenz. Eine Beeinflussung der Meßergebnisse durch Veränderungen im elektronischen Meßkreis bzw. durch elektrische Störungen von außerhalb kann ausgeschlossen werden. Alle Versuche wurden in einem Faraday'schen Käfig elektrisch störungsfrei durchgeführt.

Nur solche Tiere wurden zu den Versuchen herangezogen, bei denen sich mindestens über 20 Minuten stabile Kreislaufverhältnisse, keine Atemdepression und eine konstante O_2 -Partialdruckanzeige zeigten.

Aufgrund der angeführten Punkte glauben wir sagen zu können, daß die von uns gefundenen Änderungen der PO_2 -Anzeige nach Applikation von Xantinol-nicotinat und Raubasin nicht zurückzuführen sind auf Fehler in der Konzeption des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung, sondern den Versuchssubstanzen selbst zugeschrieben werden müssen. Weitere Aussagen ließen sich durch Messungen des arteriellen O_2 - und CO_2 -Partialdruckverhaltens ermitteln, worauf wir jedoch aus meßtechnischen Gründen zunächst im Rahmen dieser Arbeit verzichteten.

2. Xantinol-nicotinat

Die Untersuchungen ergaben, daß nach Applikation von Xantinol-nicotinat in therapeutischen Dosen eine erhebliche PO_2 -Erniedrigung im Gewebe auftrat mit einem Abfall des Gewebs- PO_2 auf bis zu ca. 65 % des Ausgangswertes. Diese relative Hypoxie blieb über einen langen Zeitraum von fast 30 Minuten bestehen und warf die Frage nach der Ursache unmittelbar auf. Der Erklärungsversuch wäre einfach, hätte ein starker Blutdruckabfall vorgelegen, der sich in einer entsprechenden Abnahme der Hirndurchblutung manifestiert hätte. Blutdruck sowie auch die Herzfrequenz änderten sich aber so gering und zwar in Richtung auf eine Erhöhung beider Werte, daß bei der hohen autoregulativen Kapazität des Hirnkreislaufs eine Beeinflussung durch die zentralen Kreislaufverhältnisse von vornherein ausgeschlossen werden konnte.

Ein deutliches Zeichen dafür, daß hier nach anderen Erklärungsmöglichkeiten als derjenigen einer durchblutungsbedingten Gewebs- P_{O_2} -Erniedrigung gesucht werden mußte, bieten diejenigen Meßergebnisse, welche durch die Aufnahme der H_2 -Clearancekurven als Meßmethode zur Bestimmung von relativen Änderungen der Gewebsperfusion gewonnen wurden. Der Zeitablauf der Clearancekurven war nach Xantinol-nicotinat nicht wesentlich verändert, geringfügige Veränderungen gehören in den individuellen Streubereich der Methode.

Mit makrophysiologischen Methoden durchgeführte Untersuchungen des Effektes von Xantinol-nicotinat auf die Hirn- und Kopfdurchblutung ergaben nur eine Vermehrung der Hautdurchblutung des Gesichtes, aber keine Veränderungen der Hirndurchblutung (KUEMMERLE, 1973).

Dieser Effekt des Kombinationspräparates entspricht demjenigen des Nicotinsäure- (Niazid-) Anteils. Die Xantin- bzw. Theophyllinkomponente dagegen müßte entsprechend der Wirkung von Theophyllin zu einer Abnahme der Hirndurchblutung aufgrund eines erhöhten Gefäßwiderstandes führen, kommt aber im Kombinationspräparat Xantinol-nicotinat anscheinend nicht zum Tragen. Lediglich die geringen Änderungen der Kreislaufgrößen mit leichtem Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg könnten auf die im Präparat enthaltene Theophyllinkomponente zurückgeführt werden. Dementsprechende Befunde ergaben auch Untersuchungen von LEUSCHNER (1963), und FISCHETTI (1967) an Ratte bzw. Hund, während bei erheblich höherer Dosierung (20 - 50 mg / kg KG) DICOSKY und BUZZI (1970) bei Ratte und Kaninchen eine Blutdruckerniedrigung feststellten. FUKAWA et al. (1971) fanden dagegen beim Kaninchen, DICOSKY und BUZZI (1970) beim Hund keine Beeinflussung der Herzfrequenz. Auch KUEMMERLE (1973) sieht eine Wirkung von Xantinol-nicotinat auf die Hirndurchblutung als sehr fragwürdig an und glaubt nicht an eine Beeinflussung der P_{CO_2} - und P_{O_2} -gesteuerten Autoregulation. VARTIAINEN und ARSTILA (1967) fanden nach Xantinol-nicotinat (Complamin^(R))-Applikation den arteriellen P_{O_2} hingegen erhöht.

Der Grund einer gewebshypoxidotischen Wirkung von Xantinol-nicotinat mußte damit im Gewebe selbst und zwar in dem den Sauerstoff verbrauchenden System gesucht werden. Einzige Ursache für eine P_{O_2} -Erniedrigung bei gleichbleibendem Sauerstoffantransport kann folgerichtig nur durch eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs hervorgerufen werden. Dementsprechenden Aufschluß scheinen uns Befunde von BRENNER et al. (1972) zu geben.

BRENNER und Mitarbeiter stellten mit Hilfe der Ganztierautoradiographie und über Aktivitätsmessungen mit Scintillations-Spektrometrie

1. eine gesteigerte Glukosediffusion ins Cerebrum der Ratte um 22 %
2. einen starken Anstieg von NADH / NAD insgesamt, d.h. nicht über eine Verschiebung, sondern als Folge einer echten Neusynthese und
3. eine Zunahme von ATP ohne nennenswerte Veränderung der ADP / AMP-Konzentration. ATP zeigt einen Anstieg um 32 % , die Summe der Adeninnucleotide nimmt um 19 % zu .

Die Erklärung für diese Xantinol-nicotinat-bedingten Veränderungen im Gewebismetabolismus kann folgendermaßen begründet werden:

Da bei der Biosynthese der Pyridinnucleotide, ausgehend von Nicotinsäure bzw. Tryptophan, primär immer die oxidierte Form (NAD) gebildet wird, muß die Verschiebung nach NADH sekundär durch eine gesteigerte Metabolisierungsrate von Glukose über den Embden-Meyerhof-Weg erfolgt sein.

Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache einer parallel verlaufenden Erhöhung der ATP-Konzentration im Gehirn, wobei diese nicht nur auf Kosten der beiden anderen Adeninnucleotide ADP und AMP geht, es erfolgt also eine echte ATP-Erhöhung und keine Verschiebung innerhalb des ECP (energy charge potential , ATKINSON, 1968).

$$ECP = \frac{ATP + 0,5 ADP}{ATP + ADP + AMP}$$

Weiter geht aus der aus dem Massenwirkungsgesetz gebildeten Gleichung hervor, daß eine Erhöhung der ATP-Konzentration zwangsläufig eine Verschiebung im NAD / NADH-System zugunsten der reduzierten Form bewirkt.

$$\frac{(\text{NADH}) \cdot (\text{FAD}) \cdot (\text{ADP}) \cdot (\text{P})}{(\text{NAD}) \cdot (\text{FADH}) \cdot (\text{ATP})} = K$$

Die Erhöhung des Glukosetransfer wird von verschiedenen Autoren durch eine Permeabilitätssteigerung für Glukose an der Bluthirnschranke zu erklären versucht QUADBECK et al. (1961/1962). Legt man dieser Glukosetransfererhöhung jedoch einen aktiven energieabhängigen Carriermechanismus zugrunde (SEILER , 1966), dürfte primär erst eine vermehrte ATP-Bereitstellung eine solche Erhöhung des Glukosetransfer erklären. Diese Erhöhung des aktuellen ATP-Potentials wiederum kann in einer medikamentös bedingten Aktivierung der α: Coenzymen der Dehydrogenasen des glykolytischen und oxydativen Glukoseabbaues dienenden Pyridinnucleotiden zu sehen sein.

Die Aktivierung des beschriebenen Systems müßte entsprechend der Energiegleichung große Mengen Sauerstoff erfordern. Dieser akute Mehrverbrauch an O₂ wird aber nicht, wie auch unserer Versuche zeigten (H₂-Clearance) durch eine Erhöhung der Sauerstoffantransportrate über eine Steigerung der Gewebspersusion ausgeglichen. Folge ist der vermehrte Verbrauch von physikalisch im Gewebe gelösten O₂, der eine P_{O₂}-Erniedrigung unabdingbar zur Folge hat.

3. Raubasin

In den zuvor beschriebenen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß nach Raubasin-Applikation der Gewebs-P_{O₂} nach einer kurzen vorübergehenden Depression eine beträchtliche Erhöhung erruht. Die vorübergehende Erniedrigung des Gewebs-P_{O₂} nach Raubasin-Applikationen führten wir auf eine parallel damit auftretende

Erniedrigung des Blutdrucks zurück. Diese Blutdruckerniedrigung schien so schnell zu sein, daß es nicht zu einer augenblicklichen autoregulativen Gegenregulation kam, so daß die Gehirndurchblutung durch den abfallenden Blutdruck kurzfristig vermindert wurde. Erst in der zweiten Minute kam es zu der anscheinend durch Raubasin direkt hervorgerufenen Steigerung der Gewebsperfusion, die auch durch die H_2 -Clearancekurven bestätigt werden konnte.

KUSCHINSKY (1970) führt die Wirkung von Raubasin auf den sympatholytischen Effekt zurück, der auch zu den beschriebenen langanhaltenden Blutdruckerniedrigungen führt. KUEMMERLE (1973) stellte fest, daß das Gewebe nach Raubasin-Applikation an Katecholaminen verarmt, was den Blutdruckeffekt auslöst. Der Blutdruck fällt danach über eine Verminderung des Herzminutenvolumens ab, zumal das wesentlich katecholaminsensiblere Myocard in seiner Leistungsfähigkeit durch den ausgeprägten antiadrenergen Effekt des Raubasin stark gemindert wird. Gleichzeitig sollte man erwähnen, daß Raubasin nicht die gegenregulatorischen Mechanismen beeinflußt, die bei zentralen und peripheren Störungen der adrenergen Strukturen in Erscheinung treten.

KRONEBERG (1958) stellte ebenfalls einen Blutdruckabfall fest und führt ihn ebenfalls auf die adrenergisch blockierende Wirkung zurück, aber auch eine Hemmung der Vasomotorenzentren wird nicht ausgeschlossen. Ebenfalls diskutiert wird ein direkter Angriff an der Gefäßmuskulatur mit einer sehr wahrscheinlichen Herabsetzung des zentralen Vasokonstriktorentonus (KRONEBERG, 1958).

Von einigen Autoren wird sogar diskutiert (KRONEBERG, 1958), daß die bekannte krampflösende Wirkung von Raubasin eventuell über eine Durchblutungsförderung durch Gefäßerweiterung in bestimmten Gehirnabschnitten herbeigeführt werden soll.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch frühere Untersuchungen der von uns gefundene Effekt von Raubasin, bestehend aus einer Erhöhung der Gewebsper-

fusion und einem entsprechenden Anstieg des Gewebs- P_{O_2} , bestätigt wird (HOHNLOSER, GILSDORF, NOBBE und HILD; 1967). Eingehend wurden Untersuchungen ferner noch von KLEIN (1971) mittels Ophthalmodynamographie, von KLEMM (1970) mittels der Radioxenonmethode, von BACHMANN (1970) mit Farbstoffverdünnungsmethoden und dynamographischen Widerstandsbestimmungen mit der Radioxenonmethode geführt. Alle Autoren stellten eine Steigerung der Hirndurchblutung nach Raubasin (Lamuran^(R)) fest. DIETMANN (1967) konnte nachweisen, daß die am Versuchstier nachgewiesene hirndurchblutungsfördernde Wirkung von Raubasin (Lamuran^(R)) auch auf den Menschen zu übertragen ist.

4. Gegenüberstellung von Xantinol-nicotinat und Raubasin

Abschließend zu der gesamten Untersuchung seien die beiden untersuchten Präparate Xantinol-nicotinat und Raubasin noch einmal kurz einander gegenübergestellt.

Xantinol-nicotinat und Raubasin führten beide zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Bei Xantinol-nicotinat soll dies verursacht werden durch eine direkte Stimulierung des Herzens. Bei Raubasin wird dies verstanden als gegenregulativer Versuch des Körpers, über eine Herzminutenvolumenerhöhung (Erhöhung von Frequenz und Schlagvolumen) die periphere Durchblutungssteigerung aufzufangen (Abb. 15).

Der Blutdruck stieg bei Xantinol-nicotinat-Applikation erheblich an, allerdings nur für eine relativ kurze Zeit. Bei Raubasin sank er für einen längeren Zeitraum ab. (Abb. 16)
Bei Xantinol-nicotinat wird dieser Blutdruckanstieg als gegenregulatorisches Geschehen zu der doch erheblichen zentralen Gefäßwiderstandserhöhung (Theophyllineffekt) angesehen, wodurch die Gewebsdurchblutung zentral in etwa konstant gehalten werden kann.

Der Blutdruckabfall bei Raubasin ist sicherlich eine direkte Folge der peripheren und wohl auch zentralen Gefäßerweiterung (Hemmung des Vasomotorenzentrums , KRONEBERG , 1958). Er wird aber durch eine gleichzeitige Steigerung des Herzminutenvolumens (Theophyllineffekt , KUEMMERLE, 1973) aufgefangen, so

daß er nicht mehr als ca. 10 - 15 % des Ausgangswertes beträgt. Die Folge ist die von uns beobachtete Erhöhung des Gewebs- P_{O_2} in der Hirnrinde.

Während nach Xantinol-nicotinat eine erhebliche Gewebshypoxie über einen relativ langen Zeitraum von etwa 30 Minuten festzustellen war, fanden wir bei Raubasin nach einer kurzfristigen P_{O_2} -Abnahme eine Zunahme um mehr als ca. 30 %, die über längere Zeit anhielt (Abb. 17). Die hier beschriebenen Effekte der beiden Präparate beziehen sich auf den Bereich des Gewebes, der mit Ausgangswerten um 5 mmHg als repräsentativ (ca. 50 % aller Gewebs- P_{O_2} -Werte der Cortex liegen unter 5 mmHg) zu bezeichnen ist. Xantinol-nicotinat hat dementsprechend keine Wirkung auf die Gehirndurchblutung, aber setzt, entsprechend Untersuchungen von BRENNER et al. (1968/1972) die Stoffwechselrate mit vermehrtem Aufbau energiereicher Nucleotide so stark herauf, daß bei gleichbleibendem O_2 -Nachtransport eine Erniedrigung des P_{O_2} resultieren muß.

Eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches im Gehirn muß aber, wie auch am Herzen (KETTLER, 1973) zu einer Hypoxydase mit allen Folgen der hypoxydatischen Stoffwechsellaage führen. Ein Effekt, der besonders in den ohnehin sehr schlecht versorgten Gebieten des interkapillären Gewebes für manche Zelle deletär sein kann. Raubasin mit seinem einfach zu erklärenden Mechanismus, Steigerung der Gewebsdurchblutung, Steigerung des interkapillären Gewebs- P_{O_2} , hat dagegen sicherlich einen positiven Effekt im Hinblick auf eine Verbesserung der O_2 -Versorgungslage der Zellen.

Eine Verbesserung der Sauerstoffversorgungslage des Gehirnes über eine vermehrte Gehirndurchblutung bei gleichbleibendem oder demgegenüber nur mäßig erhöhten Sauerstoffverbrauch konnte in unseren Untersuchungen an Ratten nur für Raubasin beobachtet werden. Xantinol-nicotinat zeigte in Bezug auf diesen gewünschten Effekt sogar eine negative Wirkung.

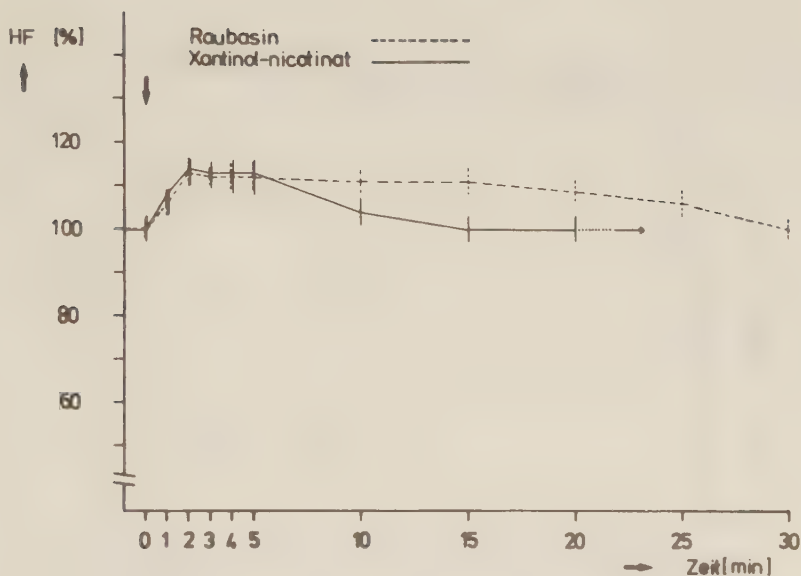


Abb. 15: Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Herzfrequenz Ausgangswert aller 30 Untersuchungstiere ($333, 33 \text{ min}^{-1}$) aufgetragenen Herzfrequenzen (HF) 15 Raubasin-behandelter (-----) und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter (——) Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Die aufgetragenen Mittelwerte und Streuungen sind Tabelle I zu entnehmen)

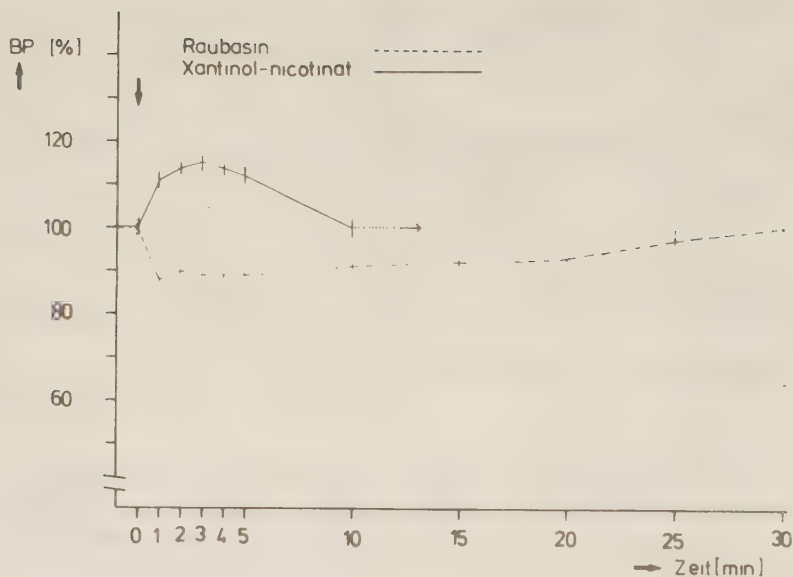


Abb. 16: Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen arteriellen arithmetischen Mittel-druckausgangswert aller 30 Untersuchungstiere (97,07 mmHg) aufgetragenen arteriellen arithmetischen Mittel-drucke (BP) 15 Raubasin-behandelter (-----) und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter (——) Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Die aufgetragenen Mittelwerte und Streuungen sind Tabelle II zu entnehmen.)

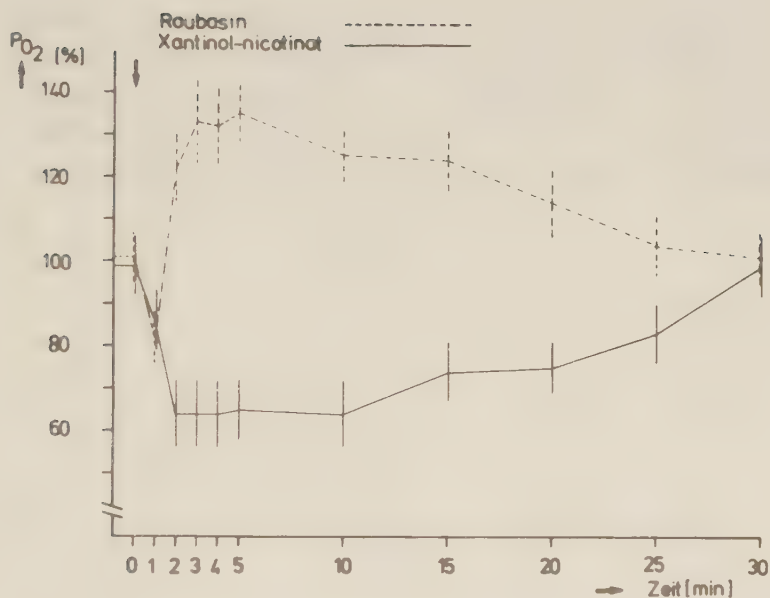


Abb. 17 : Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Gewebs- P_{O_2} -Ausgangswert aller 30 Untersuchungs-tiere (4,90 mmHg) aufgetragenen Gewebs- P_{O_2} -Werte (P_{O_2}) 15 Raubasin-behandelter (-----) und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter (—) Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Die aufgetragenen Mittelwerte und Streuungen sind Tabelle III zu entnehmen.)

Es bleibt als abschließende Frage lediglich offen, inwieweit eine Durchblutungs-förderung mit einer Gewebs- PO_2 -Erhöhung positive Effekte im Hinblick auf eine Verlängerung der Lebenserwartung der Zellen haben kann, wenn wir nach heute modernster physiologischer Anschauung glauben, daß die Hirnzellen aufgrund des physiologischen Alterungsprozesses nicht als Folge einer zunehmenden Durchblutungsverminderung des Gehirngewebes, sondern im Rahmen des genfixierten Alterungsprozesses absterben (PUPPE, 1971; PUPPE-ERDMANN, 1973). Die Durchblutungsabnahme im alternden Gehirn wäre demnach eine autoregulative Folge einer Sauerstoffverbrauchsminderung des Organs bei Alterstod von vielen Zellen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

An 40 spontanatmenden Albinoratten beider Geschlechter, die sich über die Versuchsdauer im steady state einer Na-Pentobarbitalnarkose befanden, wurde die Wirkung von Xantinol-nicotinat und Raubasin auf den interkapillären corticalen P_{O_2} und die Kapillarperfusion untersucht. Neben Gewebs- P_{O_2} - und H_2 -Clearancemessung erfolgte eine Kontrolle des arteriellen Blutdruckverhaltens und der Herzfrequenz. Der endexpiratorische CO_2 und die Atemfrequenz dienten als Kontrollgrößen zum Ausschluß einer eventuellen barbituratbedingten Atemdepression.

Es ergaben sich deutliche Unterschiede im O_2 -Partialdruckverhalten nach Applikation der Versuchssubstanzen. Nach Injektion von Xantinol-nicotinat erfuhr der Gewebs- P_{O_2} eine Erniedrigung, obwohl die Mikroperfusion sich nicht wesentlich ändert und zum Teil sich sogar leicht erhöhte. Nach Raubasin erfolgte eine Erhöhung des Gewebs- P_{O_2} bei Zunahme der Gewebsperfusion. Die Herzfrequenz nahm bei den Substanzen zu, bei Raubasin wurde ein Blutdruckabfall von ca. 10 Prozent festgestellt, bei Xantinol-nicotinat eine Zunahme von ca. 15 Prozent.

Blutdruckveränderungen mit weniger als 30 Prozent Änderung bleiben im Autoregulationsbereich des Gehirnkreislaufes und können damit unberücksichtigt bleiben. Raubasin erhöhte die Mikroperfusion und O_2 -Versorgung des Gewebes deutlich. Für Xantinol-nicotinat ergab sich eine Diskrepanz zwischen einer gleichbleibenden bzw. leicht erhöhten Mikroperfusion und einer Gewebs- P_{O_2} -Abnahme. Erklärt werden kann dies durch Untersuchungen von BRENNER et al. (1972), die feststellten, daß nach Xantinol-nicotinat das "energy charge potential" des Gehirns der intakten Ratte sich erheblich erhöht, was nur über eine bedeutend erhöhte Metabolisierungsrate unter Zunahme des Sauerstoffverbrauches zu erklären ist. Eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches bei gleichbleibendem oder nur leicht erhöhten Sauerstofftransport würde eine Gewebs- P_{O_2} -erniedrigung, wie sie von uns festgestellt wurde, bedingen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

ATKINSON, D.E.:

Metabolism and Flow in the Hypoxic brain

ref.: K.Siesjö, Intern. Symposium on cerebral blood flow regulation, Rom,
28.-31.10.1971

Biochemistry, 7 (1968), 4030

BACHMANN, K.; GRAF, N.:

Zerebrale Durchblutung unter Raubasin

In: Durchblutungsstörungen, herausgegeben von H.Ehringer und E.Deutsch
Stuttgart: F.K.Schattauer Verlag, 1970

BRENNER, G.:

Über den Einfluß von Xantinol-nicotinat auf die Biosynthese der oxydierten Pyridin-
nucleotide in der Rattenleber.

Eine Untersuchung am Normaltier und am lebergeschädigten Tier.

Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 18 (1968), 1153-1155

BRENNER, G., BRENNER, H.:

Über die Einwirkung von Xantinol-nicotinat auf den Stoffwechsel des Gehirns.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Glucose-C¹⁴-Permeation
und der Pyridin- und Adenin-Nucleotide.

Arzneim.-Forschung (Drug.Res.) 22 (1972), 754-759

CATER, D.B. and SILVER, I.A.:

Electrodes and Microelectrodes used in Biology.

In: Reference Electrodes, Eds. D.J.Ives and J.G.Janz,
New York: Academic Press, 1961

DICOSKY, G. and BUZZI, R.M.:

Estudio experimental de las variaciones circulatorias producidas por el nicotinato
de xantinol (Experimentelle Untersuchungen der Kreislaufveränderungen durch
Xantinol-nicotinat)

Tribuna Medica, 9 (1970), 8

DIETMANN, K.:

Durchblutungsstörungen

Stuttgart: F.K.Schattauer Verlag, 1970

DIETMANN, K.:

Die Förderung der Organdurchblutung durch Raubasin
Arzneim. Forschung, 17 (1967), 969

DROTAX GmbH Verlags KG:

DIE LISTE Pharmindex

Drotax GmbH Verlags KG, Frankfurt / M., 1974

ERDMANN, W.:

A quickly produced ultramicroelectrode for oxygen, H_2 -clearance and action potential measurement.

Mount Sinai Prize of Anaesthesiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, 1971

ERDMANN, W.:

Pathophysiologie der Sauerstoffversorgung des Gehirns bei Mononarkosen mit intravenös applizierbaren Anaesthetica.

Eine tierexperimentelle Untersuchung mit Goldmikroelektroden im Cortex der Ratte.

Habilitationsschrift, Mainz 1972

EVANS, N.T.S. and NAYLOR, P.F.D.:

Steady state of oxygen tension in human dermis.

Respiration Physiol., 2 (1966/67), 46-60

FATT, I.:

An ultramicro oxygen electrode

J. Appl. Physiol., 19 (1964), 326-329

FISCHETTI, B.:

Untersuchungsbericht des Pharmakologischen Institutes der Universität Perugia vom 29.7.1967

FREY, R.:

Curare-Symposium der schweiz. Akademie der Medizin

Wissenschaft 24./25. Juni 1966 in Zürich

Schwabe und Co. Verlag Basel/Stuttgart

FUKAWA, K., SAWABE, T., HATANAKA, Y., KAWANO, O., SATO, S. and HARIMA, S.:

The General Pharmacological Action of Xantinol-nicotinat (Aponol^(R))
Pharmacometrics, 5 (1971), 107

GILSDORF, U., NOBBE, F. und HILD, R.:

Kreislaufwirkung des Raubasin beim Gesunden.
Münch. med. Wschr., 109 (1967), 2085

GLEICHMANN, U. und LÜBBERS, D.W.:

Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 271 (1960), 431-455

GRUNEWALD, W.:

Die Beeinflussung der P_{O_2} -Verteilung im Gewebe durch die P_{O_2} -Messung mit der Pt-Elektrode.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 312 (1969), R144

GRUNEWALD, W.:

Digitale Simulation eines räumlichen Diffusionsmodells der O_2 -Versorgung biologischer Gewebe
Pflügers Arch., 309 (1969), 266-284

GULD, C.:

A glass-covered platinum microelectrode
Med. Electron. Biol. Eng. 2 (1964), 317-327

HEIDENREICH, J., ERDMANN, W., METZGER, H. und THEWS, G.:

Local Hydrogen Clearance and P_{O_2} -Measurements in Microareas of the Brain.
Experientia, 26 (1970), 257-259

HOHNLOSER, E.:

Kreislaufanalytische Untersuchungen unter der Einwirkung des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin.
Arzneim. Forschung, 17 (1967), 967

KETTLER, D.:

Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens in Narkose
Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag, 1973

KLEIN, K. und GRÜBL, M.:

Zur peroralen Wirksamkeit von Raubasin auf die cerebrale Hämodynamik.
Med.Welt, 22 (1971), 2058

KLEMM, J.:

Zur Wirkung von Raubasin auf die Hirndurchblutung.
Diskussionsbemerkung anlässlich der 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie.

In: H.Hess, Zerebrale arterielle Durchblutungsstörungen,
Stuttgart: F.K.Schattauer Verlag, 1970

KLEMM, J.:

Der Einfluß von Lamuran auf die zerebrale Durchblutung.
In: Durchblutungsstörungen, herausg. von H.Ehringer und E.Deutsch
Stuttgart, F.K.Schattauer Verlag, 1970

KLOHS, M.W., DRAPER, M.D., KELLER, F., MALSCH, W. and PETRACEK, F.:

Alkaloids of Rauwolfia serpentina Benth. II. The Isolation of Naturally Occuring Py-tetrahydroserpentine (Ajmalicine) and a Contribution Toward its Structure.
J.Amer.Chem.Soc. 76 (1954), 1332-1334

KOLTHOFF, J.M. and LINGUANE, J.J.:

Polarographie
New York and London, Interscience Publishers, 1952

KRELL, W.:

Die polarographische Messung des Sauerstoffpartialdruckes mit Mikroelektroden.
Untersuchung der methodischen Voraussetzungen für die Anwendung in vivo.
Inaugural-Dissertation, Mainz , 1972

KROGH, A.:

The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion.
J.Physiol. (Lond.), 52 (1918/19), 391-408

KRONEBERG, G.:

Pharmakologie des Rauwolfia-Alkaloids Raubasin (δ -Yohimbin-Ajmalicin)
Archiv für exper.Pathologie und Pharmakologie, 233 (1958), 72-97

KUEMMERLE, H.P., GARRETT, E.R., SPITZY, K.H.:

Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
München, Urban & Schwarzenberg Verlag, 1973

KUNKE, S.:

Eine neue Methode zur simultanen P_{O_2} -Messung und Aktionspotentialsableitung
mit derselben Mikroelektrode.
Inaugural-Dissertation, Mainz 1971

KUNZE, K.:

Die lokale kontinuierliche Sauerstoffmessung in der menschlichen Muskulatur.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 292 (1966), 151-160

KUSCHINSKY, G.:

Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Angewandte Pharmakologie
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1970

LEUSCHNER, F.:

Untersuchungsbericht aus dem Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie
Privatdozent Dr.F.Leuschner, Hamburg vom 11.3.1963

LÜBBERS, D.W. und KUNZE, K.:

Kann man den absoluten PO_2 im Gehirngewebe mit der Platinelektrode messen?
22. Internat. Physiologenkongress, Leiden 1962, 754, 122-128

LÜBBERS, D.W.:

Capillary Pattern and Oxygen Tension of the Cerebral Cortex
Acta neurol. Scand. Suppl., 14 (1965), 92

LÜBBERS, D.W.:

Regional Cerebral Blood Flow and Microcirculation.
In: Oxygen Transport in Blood and Tissue. Eds. D.W.Lübbers, V.C.Luft, G.Thews
and E.Witzleb.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1968

METZGER, H.:

Verteilung des O_2 -Partialdruckes im Mikrobereich des Gehirngewebes.
Habilitationsschrift, Mainz 1972

METZGER, H., ERDMANN, W., HEIDENREICH, J.:

Local H_2 -clearance and PO_2 -measurements in microareas of the brain tissue in rat
In: Cerebral blood flow (Ed.: M.Brook et al.)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1969

MUMENTHALER, M.:

Neurologie
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1970

NEUSS, N., BOAZ, H.E. and FORBES, J.W.:

Rauwolfia Alkaloids. II. Isolation and Characterization of Two New Alkaloids
from *Rauwolfia serpentina* Benth.
J.Amer.Chem.Soc., 76 (1954), 3234-3236

NIXDORF, J.:

Ein neues Verfahren zur Herstellung dünner Drähte mit Durchmessern im μ -Bereich.
Draht + Welt, 53 (1967), 696-702

PUPPE, K.P.:

Bindungskapazität der Acridin Orange in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Groß-
und Kleinhirnzellen der Meerschweinchen.
Med.Diss., Mainz 1971

PUPPE-ERDMANN, B.:

Mikrofluorometrische Bestimmung der Acridin Orange-Bindungskapazität von Leber-
parenchym- und Nierentubuluszellkernen in Abhängigkeit vom Lebensalter.
Med.Diss., Mainz 1973

QUADBECK, G., LANDMANN, H.R., SACHSSE, W. und SCHMIDT, J.:

Der Einfluß von Pyrithioxin auf die Blut-Hirnschranke.
Med.exp., 7 (1962), 144

QUADBECK, G., CLAUER, G. und MINET, G.:

Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das Höhen-EEG der Ratte.
Arzneim.-Forschung (Drug Res.), 14 (1964), 563

SCHEINBERG, T.:

The Effect of Nicotinic Acid on the Cerebral Circulation, with Observations on
Extracerebral Contamination of Cerebral Venous Blood in the Nitrons Oxide.
Procedure for Cerebral Blood Flow.
Circ., 1 (1950), 1148-1154

SCHMITT, H., GONNARD, P.:

Azioni farmacologiche della raubasina.
Therapie, 12 (1957), 274

SEILER, N.:

Der Stoffwechsel im Zentralnervensystem.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1966

SIDDIQUI, S. and SIDDIQUI, R.H.:

Chemical Examination of the Roots of Rauwolfia Serpentina, Benth.
J.Indian Chem.Soc., 8 (1931), 667

THEWS, G.:

Über die mathematische Behandlung physiologischer Diffusionsprozesse in zylinderförmigen Objekten.
Acta biotheor. (Leiden), 10 (1953), 105

THEWS, G.:

Ein Verfahren zur Bestimmung des O_2 -Diffusionskoeffizienten, der O_2 -Leitfähigkeit und des O_2 -Löslichkeitskoeffizienten im Gehirngewebe.
Pflügers Arch.ges.Physiol., 271 (1960), 227-244

THEWS, G.:

Sauerstoffdiffusion im Gehirn
(Ein Beitrag zur Frage der Sauerstoffversorgung der Organe)
Pflügers Arch.ges.Physiol., 271 (1960), 197-226

TÖDT, F.:

Elektrochemische Sauerstoffmessungen.
Berlin: de Gruyter, 1958

VARTIAINEN, E. and ARSTILA, A.:

Effect of Complamin on the partial pressure of oxygen in blood.
Annales Chirurgiae et Gynecologiae Fenniae, 56 (1967), 415-418

VAUPEL, P., GÜNTHER, H., ERDMANN, W., KUNKE, S. und THEWS, G.:

Dreidimensionale Registrierung stationärer PO_2 -Werte im Tumorgewebe unter in vivo-Bedingungen bei Verwendung von Multi-Goldmikroelektroden.
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 78, 133-136
J.F.Bergmann, München 1972

WHALEN, W., RILEY, J. and NAIR, P.:

A microelectrode for measuring intracellular PO_2 .
J.Appl.Physiol., 23 (1967), 798-801

YAGI, S., KOJIMA, K., MOCHIKI, F. and TANAKA, T.:

Enamelled Cu Wires as the Oxygen Elektrode in place of Pt-Wires.
I. Iwate med.Ass. 15, No.5, (1963), 193-202

H. VERZEICHNIS DER TABELLEN

- Tabelle I : Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Herzfrequenzausgangswert aller 30 Untersuchungstiere ($333,33 \text{ min}^{-1}$) aufgetragenen Herzfrequenzen (HF) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.
- Tabelle II : Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen arteriellen arithmetischen Mitteldruckausgangswert aller 30 Untersuchungstiere ($97,07 \text{ mmHg}$) aufgetragenen arteriellen arithmetischen Mitteldrucke (BP) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.
- Tabelle III : Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Gewebs- P_{O_2} -Ausgangswert aller 30 Untersuchungstiere ($4,90 \text{ mmHg}$) aufgetragenen Gewebs- P_{O_2} -Werte (P_{O_2}) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.
- Tabelle IV : Vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat minutenweise gemessene Gewebs- P_{O_2} -Absolutwerte von 15 Ratten.
- Tabelle V : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des Gewebs- P_{O_2} am Durchschnittsausgangs- P_{O_2} aller Untersuchungstiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat-behandelten Ratten.

- Tabelle VI : Vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat minutenweise gemessene arterielle arithmetische Mitteldruckabsolutwerte von 15 Ratten.
- Tabelle VII : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter " Prozentanteil des arteriellen arithmetischen Mitteldruckes am arteriellen arithmetischen Durchschnittsmitteldruckausgangswert aller Untersuchungstiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat-behandelten Ratten.
- Tabelle VIII: Vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat minutenweise gemessene Herzfrequenzabsolutwerte / Minute von 15 Ratten.
- Tabelle IX : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter " Prozentanteil der Herzfrequenz / Minute am Durchschnittsherzfrequenzausgangswert / Minute aller Untersuchungstiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat-behandelten Ratten.
- Tabelle X : Vor und nach Injektion von Raubasin minutenweise gemessene Gewebs- P_{O_2} -Absolutwerte von 15 Ratten.
- Tabelle XI : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des Gewebs- P_{O_2} am Durchschnittsausgangs- P_{O_2} aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.
- Tabelle XII: Vor und nach Injektion von Raubasin minutenweise gemessene arterielle arithmetische Mitteldruckabsolutwerte von 15 Ratten.

Tabelle XIII : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter " Prozentanteil des arteriellen arithmetischen Mitteldruckes am arteriellen arithmetischen Durchschnittsmitteldruckausgangswert aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.

Tabelle XIV : Vor und nach Injektion von Raubasin minutenweise gemessene Herzfrequenzabsolutwerte / Minute von 15 Ratten.

Tabelle XV : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter " Prozentanteil der Herzfrequenz / Minute am Durchschnittsherzfrequenzausgangswert / Minute aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.

Tabelle I: Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Herzfrequenzausgangswert aller 30 Versuchstiere ($333,33 \text{ min}^{-1}$) aufgetragenen Herzfrequenzen (HF) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Eine graphische Darstellung der ermittelten Werte ist aus Abb. 15 ersichtlich.)

Die in Tabelle I aufgeführten Mittelwerte und Streuungen wurden aus den Einzelwerten von Tabelle XV (für Raubasin) bzw. Tabelle IX (für Xantinol-nicotinat) errechnet.

min nach Injektion	Raubasin (n = 15)	Xantinol-nicotinat (n = 15)
0	100,20 $\pm$ 2,21	99,80 $\pm$ 2,65
1	106,00 $\pm$ 2,69	108,00 $\pm$ 3,33
2	112,80 $\pm$ 2,73	113,66 $\pm$ 2,84
3	112,20 $\pm$ 2,21	113,33 $\pm$ 2,87
4	112,40 $\pm$ 2,97	112,86 $\pm$ 3,46
5	112,20 $\pm$ 2,48	112,73 $\pm$ 3,57
10	111,40 $\pm$ 2,74	103,66 $\pm$ 3,28
15	110,60 $\pm$ 2,74	100,00 $\pm$ 2,92
20	108,60 $\pm$ 2,32	99,80 $\pm$ 2,65
25	106,20 $\pm$ 2,48	
30	100,20 $\pm$ 2,21	

Tabelle II : Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen arteriellen arithmetischen Mitteldruckausgangswert aller 30 Untersuchungstiere (97,07 mmHg) aufgetragenen arteriellen arithmetischen Mitteldrucke (BP) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelter Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Eine graphische Darstellung der ermittelten Werte ist aus Abb. 16 ersichtlich.)

Die in Tabelle II aufgeführten Mittelwerte und Streuungen sind Tabelle XIII (für Raubasin) und Tabelle VII (für Xantinol-nicotinat) zu entnehmen.

min nach Injektion	Raubasin (n = 15)	Xantinol-nicotinat (n = 15)
0	99,72 $\pm$ 2,17	100,27 $\pm$ 2,29
1	88,18 $\pm$ 2,22	110,57 $\pm$ 1,49
2	90,24 $\pm$ 1,77	113,86 $\pm$ 1,97
3	88,87 $\pm$ 2,44	115,10 $\pm$ 1,53
4	89,42 $\pm$ 2,43	114,00 $\pm$ 1,83
5	89,28 $\pm$ 2,29	111,94 $\pm$ 2,15
10	91,20 $\pm$ 2,51	100,27 $\pm$ 2,29
15	91,89 $\pm$ 2,30	
20	93,13 $\pm$ 2,36	
25	97,38 $\pm$ 2,39	
30	99,72 $\pm$ 2,17	

Tabelle III: Mittelwerte und Streuungen der als Prozentanteile am durchschnittlichen Gewebs- PO_2 -Ausgangswert aller 30 Untersuchungstiere (4,90 mmHg) aufgetragenen Gewebs- PO_2 -Werte (PO_2) 15 Raubasin-behandelter und 15 Xantinol-nicotinat-behandelnder Ratten vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion der zu prüfenden Substanzen.

(Eine graphische Darstellung der ermittelten Werte ist aus Abb. 17 ersichtlich.)

Die in Tabelle III aufgeführten Mittelwerte und Streuungen sind Tabelle XI (für Raubasin) und Tabelle V (für Xantinol-nicotinat) zu entnehmen.

min nach Injektion	Raubasin (n = 15)	Xantinol-nicotinat (n = 15)
0	100,88 $\pm$ 6,25	99,11 $\pm$ 6,62
1	82,32 $\pm$ 6,17	86,07 $\pm$ 6,60
2	121,82 $\pm$ 7,64	63,89 $\pm$ 7,47
3	133,24 $\pm$ 9,64	63,89 $\pm$ 7,47
4	131,74 $\pm$ 8,61	63,89 $\pm$ 7,47
5	134,60 $\pm$ 7,10	65,39 $\pm$ 6,97
10	125,33 $\pm$ 6,07	64,23 $\pm$ 7,74
15	123,59 $\pm$ 6,48	73,75 $\pm$ 6,86
20	113,92 $\pm$ 8,21	74,77 $\pm$ 5,61
25	104,41 $\pm$ 6,73	87,83 $\pm$ 7,24
30	100,88 $\pm$ 6,25	99,38 $\pm$ 6,65

Tabelle IV : Vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat
minutenweise gemessene Gewebs- PO_2 -Absolutwerte
von 15 Ratten.

		Zeitpunkt der Messung (angegeben in mmHg)											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	31
V e r s u c h s t i e r N r.	1	4,5	4,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,3	3,3	3,0	3,0	3,0	4,5
	2	5,3	4,5	3,5	3,5	3,5	3,8	3,5	3,8	3,8	3,5	3,5	5,3
	3	5,3	4,5	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,5	3,3	3,3	5,3
	4	4,8	4,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,3	3,0	3,3	3,0	3,0	4,8
	5	4,8	4,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,5	3,5	3,5	3,5	3,3	4,8
	6	4,5	3,8	2,5	2,5	2,5	2,8	2,5	2,8	2,8	2,5	2,5	4,5
	7	5,0	4,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,8	3,5	3,5	5,0
	8	5,3	4,5	3,3	3,3	3,3	3,3	3,5	3,3	3,5	3,3	3,3	5,3
	9	4,8	4,3	3,3	3,3	3,3	3,5	3,3	3,5	3,5	3,3	3,3	4,8
	10	4,8	4,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,3	3,0	3,0	4,8
	11	4,5	3,8	2,8	2,8	2,8	2,8	3,0	2,8	3,0	2,8	2,8	4,5
	12	5,3	4,8	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,8	3,5	3,5	5,3
	13	4,5	3,8	2,5	2,5	2,5	2,8	2,5	2,8	2,5	2,5	2,5	4,5
	14	4,5	4,0	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	3,0	2,8	3,0	2,8	4,5
	15	5,0	4,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,8	3,8	3,5	3,5	5,0

Tabelle V:

Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des Gewebs- P-O_2 am Durchschnittsausgangs- P-O_2 aller Untersuchungs-tiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat behandelten Ratten.

(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)

Die in Tabelle V aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle IV errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	91,77	81,58	61,18	61,18	61,18	61,18	61,18	72,38	72,38	81,58	91,77
2	108,09	91,77	72,38	72,38	72,38	77,50	72,38	77,50	81,58	97,89	108,09
3	108,09	91,77	67,30	67,30	67,30	67,30	67,30	77,50	77,50	97,89	108,09
4	97,89	81,58	61,18	61,18	61,18	61,18	61,18	72,38	72,38	91,77	97,89
5	97,89	87,70	67,30	67,30	67,30	67,30	67,30	77,50	72,38	81,58	97,89
6	91,77	77,50	50,99	50,99	50,99	57,10	50,99	61,18	67,30	87,70	91,77
7	101,97	91,77	72,38	72,38	72,38	72,38	72,38	81,58	81,58	91,77	101,97
8	108,09	91,77	67,30	67,30	67,30	67,30	72,38	77,50	81,58	101,97	108,09
9	97,89	87,70	67,30	67,30	67,30	72,38	67,30	77,50	72,38	87,70	101,97
10	97,89	81,58	61,18	61,18	61,18	61,18	61,18	72,38	72,38	81,58	97,89
11	91,77	77,50	57,10	57,10	57,10	57,10	57,10	67,30	72,38	81,58	91,77
12	108,09	97,98	72,38	72,38	72,38	72,38	72,38	81,58	81,58	87,70	108,09
13	91,77	77,50	50,99	50,99	50,99	57,10	50,99	61,18	67,30	77,50	91,77
14	91,77	81,58	57,10	57,10	57,10	57,10	57,10	67,30	67,30	81,58	91,77
15	101,97	91,77	72,38	72,38	72,38	72,38	72,38	81,58	81,58	87,70	101,97
C	15,000	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,000	15,000
M	99,114	86,07	63,89	63,89	63,89	65,39	64,23	73,75	74,77	87,832	99,386
Y	43,875	43,61	55,84	55,84	55,84	48,65	60,04	47,07	31,50	52,534	44,271
D	6,6238	6,604	7,473	7,473	7,473	6,974	7,748	6,861	5,612	7,2480	6,6536

Tabelle VI: Vor und nach Injektion von Xantinol-nicotinat minutenweise gemessene arterielle arithmetische Mitteldruckabsolutwerte von 15 Ratten.

	(angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Messung zum Zeitpunkt der Injektion) (gemessen in mmHg)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	98	106	112	112	108	108	106	104	102	98	98	98	98
2	100	108	114	112	112	110	110	106	104	100	100	100	100
3	96	108	112	110	110	108	104	104	100	96	96	96	96
4	94	106	108	110	112	110	106	104	100	96	94	94	94
5	96	106	108	112	110	108	106	104	104	102	96	96	96
6	100	110	112	114	112	110	108	104	102	100	100	100	100
7	96	108	110	112	110	110	106	102	98	96	96	96	96
8	96	106	112	110	110	106	104	104	100	100	96	96	96
9	96	106	108	112	108	106	100	98	96	96	96	96	96
10	100	108	110	112	110	108	104	100	100	100	100	100	100
11	98	106	110	112	114	112	108	104	102	100	98	98	98
12	100	110	112	114	112	110	108	104	102	100	100	100	100
13	96	108	110	110	108	104	100	100	96	96	96	96	96
14	100	108	112	114	112	110	108	106	104	102	100	100	100
15	94	106	108	110	112	110	104	98	96	94	94	94	94

Tabelle VII: Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des arteriellen Mitteldruckes am arteriellen arithmetischen Durchschnittsmitteldruckausgangswert aller Untersuchungstiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat-behandelten Ratten.

(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)
Die in Tabelle VII aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle VI errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	100,96	109,20	115,38	115,38	111,26	111,26	100,96	100,96	100,96	100,96	100,96
2	103,02	111,26	117,44	115,38	115,38	113,32	103,02	103,02	103,02	103,02	103,02
3	98,90	111,26	115,38	113,32	113,32	111,26	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
4	96,84	109,20	111,26	113,32	115,38	113,32	96,84	96,84	96,84	96,84	96,84
5	98,90	109,20	111,26	115,38	113,32	111,26	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
6	103,02	113,32	115,38	117,44	115,38	113,32	103,02	103,02	103,02	103,02	103,02
7	98,90	111,26	113,32	115,38	113,32	113,32	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
8	98,90	109,20	115,38	113,32	113,32	109,20	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
9	98,90	109,20	111,26	115,38	111,26	109,20	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
10	103,02	111,26	113,32	115,38	113,32	111,26	103,02	103,02	103,02	103,02	103,02
11	100,96	109,20	113,32	115,38	117,44	115,38	100,96	100,96	100,96	100,96	100,96
12	103,02	113,32	115,38	117,44	115,38	113,32	103,02	103,02	103,02	103,02	103,02
13	98,90	111,26	113,32	113,32	111,26	107,14	98,90	98,90	98,90	98,90	98,90
14	103,02	111,26	115,38	117,44	115,38	113,32	103,02	103,02	103,02	103,02	103,02
15	96,84	109,20	111,26	113,32	115,38	113,32	96,84	96,84	96,84	96,84	96,84
C	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000
M	100,27	110,57	113,86	115,10	114,00	111,94	100,27	100,27	100,27	100,27	100,27
Y	5,2539	2,2228	3,9202	2,3440	3,4352	4,6477	5,2539	5,2539	5,2539	5,2539	5,2539
D	2,2921	1,4909	1,9799	1,5310	1,8534	2,1558	2,2921	2,2921	2,2921	2,2921	2,2921

Versuchstier Nr.

Tabelle VIII: Vor und nach Injektion von Xantinal-nicotinat minutenweise gemessene Herzfrequenzabsolutwerte / Minute von 15 Ratten.

Zeitpunkt der Messung (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1		330	360	380	380	380	370	360	370	350	340	340	330	340	330	330	330	330
2		340	370	390	380	390	380	370	370	360	350	350	340	340	340	350	340	340
3		320	350	360	360	360	350	360	350	340	340	340	330	320	320	320	320	320
4		340	350	380	370	370	370	360	360	350	340	350	340	340	340	340	340	340
5		340	360	380	380	380	390	380	370	360	350	340	350	340	360	350	340	340
6		320	340	370	360	360	360	350	350	340	330	330	330	320	320	330	320	320
7		340	370	380	380	390	390	380	380	370	360	350	340	350	350	340	340	340
8		340	360	390	390	380	380	380	370	370	360	350	350	340	340	340	340	340
9		320	350	360	360	350	360	350	340	340	330	320	330	320	320	320	320	320
10		330	360	380	380	380	370	370	360	350	350	340	330	340	330	330	330	330
11		340	370	380	390	380	390	380	370	360	350	350	340	340	350	340	340	340
12		340	360	380	380	390	380	370	380	360	360	350	340	350	340	340	350	340
13		340	370	390	380	380	390	380	370	360	350	360	350	340	340	350	340	340
14		330	370	370	380	370	370	360	350	340	350	340	330	330	330	330	330	330
15		340	370	390	390	380	380	380	370	370	360	350	340	340	350	340	340	340

Tabelle IX: Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil der Herzfrequenz / Minute am Durchschnittsherzfrequenz- ausgangswert / Minute aller Versuchstiere" bei den 15 Xantinol-nicotinat-behandelten Ratten.

(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)

Die in Tabelle IX aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle VIII errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	99,00	102,00	114,00	114,00	114,00	111,00	102,00	99,00	99,00	99,00	99,00
2	102,00	111,00	117,00	114,00	117,00	114,00	105,00	102,00	102,00	102,00	102,00
3	96,00	105,00	108,00	108,00	108,00	105,00	102,00	96,00	96,00	96,00	96,00
4	96,00	105,00	114,00	111,00	111,00	111,00	105,00	96,00	96,00	96,00	96,00
5	102,00	108,00	114,00	114,00	114,00	117,00	108,00	102,00	102,00	102,00	102,00
6	96,00	102,00	111,00	109,00	109,00	109,00	99,00	96,00	96,00	96,00	96,00
7	102,00	111,00	114,00	114,00	117,00	117,00	105,00	102,00	102,00	102,00	102,00
8	102,00	109,00	117,00	117,00	114,00	114,00	105,00	102,00	102,00	102,00	102,00
9	96,00	105,00	109,00	109,00	105,00	109,00	96,00	96,00	96,00	96,00	96,00
10	99,00	109,00	114,00	114,00	114,00	111,00	102,00	99,00	99,00	99,00	99,00
11	102,00	111,00	114,00	117,00	114,00	117,00	105,00	102,00	102,00	102,00	102,00
12	102,00	109,00	114,00	114,00	117,00	114,00	105,00	105,00	102,00	102,00	102,00
13	102,00	111,00	117,00	114,00	114,00	117,00	109,00	102,00	102,00	102,00	102,00
14	99,00	111,00	111,00	114,00	111,00	111,00	102,00	99,00	99,00	99,00	99,00
15	102,00	111,00	117,00	117,00	114,00	114,00	105,00	102,00	102,00	102,00	102,00
C	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000
M	99,800	108,00	113,66	113,33	112,86	112,73	103,66	100,00	99,800	99,800	99,800
Y	7,0285	11,142	8,0952	8,2380	11,980	12,780	10,809	8,5714	7,0285	7,0285	7,0285
D	2,6511	3,3380	2,8452	2,8702	3,4613	3,5750	3,2877	2,9277	2,6511	2,6511	2,6511

Versuchstier N.

Tabelle X: Vor und nach Injektion von Raubasin minutenweise gemessene Gewebs- PO_2 -Absolutwerte von 15 Ratten.

Zeitpunkt der Messung (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion) (gemessen in mmHg)

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Versuchstier Nr.	1	5,3	4,3	6,3	7,0	6,3	7,0	6,3	6,5	6,0	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,3	6,3	6,3	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,3	5,3	5,3	5,3	
	2	4,8	3,8	5,5	6,8	6,0	6,8	6,0	6,3	5,8	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	6,0	5,8	6,0	6,3	6,0	5,8	5,5	5,3	5,3	5,3	5,3	5,0	4,8	4,8
	3	5,0	4,3	6,5	6,0	6,8	6,5	6,3	6,0	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	6,3	6,3	6,0	5,8	5,8	5,5	5,3	5,3	5,3	5,0	5,0	5,0	5,0
	4	4,5	3,5	5,5	6,5	6,5	6,0	5,8	5,5	5,3	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8	4,5	
	5	5,3	4,5	6,3	6,0	6,8	6,8	6,3	6,0	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3
	6	5,3	4,3	6,5	6,8	7,0	6,5	6,0	6,3	6,0	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,3	6,3	6,3	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,3	5,3	5,3	5,3
	7	4,8	3,8	5,8	6,0	6,3	6,0	5,8	6,0	5,5	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8
	8	4,5	3,8	5,8	5,8	5,5	6,3	5,8	5,5	5,3	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8	4,8	4,8	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	9	4,8	3,8	5,8	6,5	6,3	6,5	6,0	5,5	5,8	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,5	5,3	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8	4,8
	10	4,8	3,8	5,5	6,5	6,0	6,5	6,0	5,8	5,5	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8	5,5	5,3	5,3	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
	11	5,0	4,0	6,3	7,0	6,8	7,0	6,3	6,3	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3	5,0	5,0
	12	5,0	4,0	6,0	7,0	6,5	7,0	6,0	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	6,0	6,0	6,0	5,8	5,8	5,8	5,5	5,5	5,3	5,3	5,0	5,0	5,0
	13	5,3	4,5	6,0	7,3	6,8	7,0	6,0	6,5	6,3	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,3	6,3	6,0	5,8	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3
	14	4,5	3,8	5,5	6,0	6,3	6,3	5,5	5,8	5,2	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,0	5,0	4,8	4,8	4,8	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
	15	5,3	4,3	6,3	6,8	7,0	6,8	6,0	6,3	6,0	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,3	6,3	6,3	6,3	6,0	5,8	5,5	5,5	5,5	5,5	5,3	5,3	5,3

Tabelle XI : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des Gewebs- PO_2 am Durchschnittsausgangs- PO_2 aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.
(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)

Die in Tabelle XI aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle X errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	108,09	87,70	128,48	142,76	128,48	142,76	132,56	132,56	122,37	112,17	108,09
2	97,89	77,50	112,17	138,68	122,37	138,68	122,37	122,37	118,29	108,09	97,89
3	101,97	87,70	132,56	122,37	138,68	132,56	128,48	122,37	118,29	101,97	101,97
4	91,77	72,38	112,17	132,56	132,56	122,37	122,37	122,37	108,09	101,97	91,77
5	108,09	91,77	128,48	122,37	138,68	138,68	128,48	128,48	118,29	112,17	108,09
6	108,09	87,70	132,56	138,68	142,76	132,56	132,56	128,48	122,37	108,09	108,09
7	97,89	77,50	118,29	122,37	128,48	122,37	122,37	122,37	112,17	101,97	97,89
8	91,77	77,50	118,29	118,29	121,17	128,48	122,37	112,17	97,89	91,77	91,77
9	97,89	77,50	118,29	132,56	128,48	132,56	122,37	122,37	112,17	101,97	97,89
10	97,89	77,50	112,17	132,56	122,37	132,56	118,29	118,29	101,97	97,89	97,89
11	101,97	81,58	128,48	142,76	138,68	142,76	122,37	122,37	112,17	108,09	101,97
12	101,97	81,58	122,37	142,76	132,56	142,76	128,48	122,37	118,29	108,09	101,97
13	108,09	91,77	122,37	148,88	138,68	142,76	132,56	132,56	122,17	108,09	108,09
14	91,77	71,50	112,17	122,37	128,48	128,48	112,17	112,17	101,97	91,77	91,77
15	108,09	87,70	128,48	138,68	142,76	138,68	132,56	132,56	122,37	112,17	108,09
C	15,000	15,00	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000
M	100,88	82,32	121,82	133,24	131,74	134,60	125,33	123,59	113,92	104,41	100,88
Y	39,158	38,11	58,471	93,057	74,140	50,498	36,901	42,039	67,457	45,301	39,158
D	6,2576	6,174	7,6466	9,6466	8,6104	7,1062	6,0746	6,4837	8,2132	6,7306	6,2576

Versuchstier Nr.

Tabelle XII: Vor und nach Injektion von Raubasin minutenweise gemessene arterielle arithmetische Mitteldruckabsolutwerte von 15 Ratten.

Zeitpunkt der Messung (angegeben als in Minuten! gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion) (gemessen in mmHg)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	98	86	90	86	88	86	88	90	90	90	90	90	88	88	90	92	90	92	90	90	90	92	92	94	94	94	98	98	98
2	94	84	86	84	86	84	84	84	86	86	86	86	86	86	84	86	86	86	88	88	88	88	90	90	90	94	94	94	94
3	98	88	88	86	88	86	88	90	88	88	88	88	88	88	88	90	92	90	92	90	90	90	92	92	94	94	94	98	98
4	98	86	88	88	90	88	88	90	88	90	90	90	90	90	90	90	90	92	92	90	90	92	92	92	94	96	98	98	98
5	100	88	90	88	90	88	88	90	92	92	92	92	92	90	92	92	94	92	94	94	94	94	96	96	94	96	100	100	100
6	96	86	86	86	84	86	86	88	86	88	88	88	88	88	86	88	90	88	90	92	92	92	92	92	92	96	96	96	96
7	98	88	90	90	88	90	88	90	92	92	92	90	92	90	90	92	92	94	92	92	92	92	94	94	96	96	98	98	98
8	94	82	86	82	84	84	84	86	84	86	84	86	86	84	86	86	86	86	88	88	88	90	90	92	92	92	94	94	94
9	98	88	88	86	88	90	88	88	90	90	90	90	90	90	90	92	90	90	92	90	90	92	92	92	94	94	94	96	98
10	100	88	90	88	90	90	90	92	92	90	92	92	92	92	90	90	92	92	90	92	94	94	96	96	98	100	100	100	100
11	94	84	86	86	86	84	86	88	88	86	88	88	88	88	88	88	88	90	90	90	90	90	92	92	92	94	94	94	94
12	94	82	86	82	84	84	84	84	86	86	86	86	84	86	86	86	86	86	88	88	86	88	88	88	90	90	90	94	94
13	96	84	86	86	84	86	88	86	88	88	88	88	86	86	88	88	90	90	88	88	88	90	90	92	92	92	96	96	96
14	96	84	86	86	84	86	86	86	88	88	86	88	88	88	86	88	88	90	90	90	92	92	92	92	92	96	96	96	96
15	98	86	88	90	88	88	88	90	90	88	88	90	88	90	90	90	92	90	92	90	92	92	92	94	94	94	98	98	98

Tabelle XIII : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil des arteriellen arithmetischen Mitteldruckes am arteriellen arithmetischen Durchschnittsmitteldruckausgangswert aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.

(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)

Die in Tabelle XIII aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle XII errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	100,96	88,60	92,72	88,60	90,66	88,60	92,72	94,78	92,72	96,84	100,96
2	96,84	86,54	88,60	86,54	88,60	86,54	88,60	88,60	90,66	96,84	96,84
3	100,96	90,66	90,66	88,60	90,66	88,60	90,66	92,72	92,72	96,84	100,96
4	100,96	88,60	90,66	90,66	92,72	90,66	92,72	92,72	92,72	98,90	100,96
5	103,02	90,66	92,72	90,66	92,72	90,66	94,78	94,78	96,84	98,90	103,02
6	98,90	88,60	88,60	88,60	86,60	88,60	90,66	90,66	94,78	98,90	98,90
7	100,96	90,66	92,72	92,72	90,66	92,72	94,78	94,78	94,78	98,90	100,96
8	96,84	84,48	88,60	84,48	86,54	86,54	86,54	88,60	90,66	94,78	96,84
9	100,96	90,66	90,66	88,60	90,66	92,72	92,72	94,78	92,72	96,84	100,96
10	103,02	90,66	92,72	90,66	92,72	92,72	94,78	92,72	96,84	103,02	103,02
11	96,84	86,54	88,60	88,60	88,60	86,54	90,66	90,66	92,72	96,84	96,84
12	96,84	84,48	88,60	84,48	86,54	86,54	88,60	88,60	88,60	92,72	96,84
13	98,90	86,54	88,60	88,60	86,54	88,60	90,66	90,66	90,66	94,78	98,90
14	98,90	86,54	88,60	88,60	86,54	88,60	88,60	90,66	94,78	98,90	98,90
15	100,96	88,60	90,66	92,72	90,66	88,60	88,60	92,72	94,78	96,84	100,96
C	15,000	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,000
M	99,724	88,18	90,24	88,87	89,42	89,28	91,20	91,89	93,13	97,389	99,724
Y	4,7285	4,971	3,152	5,981	5,916	5,253	6,345	5,334	5,577	5,7389	4,7285
D	2,1745	2,229	1,775	2,445	2,432	2,292	2,518	2,309	2,361	2,3956	2,1745

Versuchstier Nr.

Tabelle XV : Zusammenstellung der Einzelwerte, arithmetischen Mittel, Varianzen und Standardabweichungen für den Meßparameter "Prozentanteil der Herzfrequenz / Minute am Durchschnittsherzfrequenzgangswert / Minute aller Untersuchungstiere" bei den 15 Raubasin-behandelten Ratten.

(C = Anzahl der untersuchten Tiere, M = Mittelwert, Y = Varianz, D = Standardabweichung)

Die in Tabelle XV aufgeführten Prozentanteile wurden aus den Absolutwerten der Tabelle XIV errechnet.

Bestimmungszeitpunkt (angegeben als in Minuten gemessener Abstand vom Zeitpunkt der Injektion)

	0	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30
1	102,00	105,00	114,00	114,00	114,00	114,00	111,00	111,00	111,00	108,00	102,00
2	102,00	108,00	114,00	114,00	114,00	114,00	111,00	111,00	111,00	108,00	102,00
3	102,00	105,00	114,00	114,00	114,00	114,00	111,00	111,00	111,00	108,00	102,00
4	99,00	102,00	111,00	111,00	108,00	111,00	108,00	108,00	108,00	105,00	99,00
5	99,00	105,00	111,00	111,00	111,00	108,00	111,00	111,00	105,00	102,00	99,00
6	102,00	108,00	117,00	114,00	117,00	114,00	114,00	114,00	108,00	108,00	102,00
7	102,00	108,00	114,00	114,00	114,00	114,00	114,00	111,00	111,00	108,00	102,00
8	102,00	105,00	114,00	114,00	117,00	114,00	114,00	111,00	108,00	108,00	102,00
9	99,00	108,00	111,00	111,00	111,00	111,00	108,00	111,00	108,00	108,00	99,00
10	99,00	105,00	114,00	111,00	111,00	114,00	111,00	111,00	108,00	105,00	99,00
11	102,00	111,00	117,00	114,00	114,00	114,00	114,00	111,00	111,00	108,00	102,00
12	96,00	102,00	108,00	108,00	108,00	108,00	108,00	108,00	105,00	102,00	96,00
13	99,00	108,00	111,00	111,00	111,00	111,00	111,00	108,00	108,00	105,00	99,00
14	102,00	108,00	114,00	114,00	114,00	114,00	117,00	117,00	111,00	108,00	102,00
15	96,00	102,00	108,00	108,00	108,00	108,00	108,00	105,00	105,00	102,00	96,00
C	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000	15,000
M	100,20	106,00	112,80	112,20	112,40	112,20	111,40	110,60	108,60	106,20	100,20
Y	4,8857	7,2857	7,4571	4,8857	8,8285	6,1714	7,5428	7,5428	5,4000	6,1714	4,8857
D	2,2103	2,6992	2,7307	2,2103	2,9712	2,4842	2,7464	2,7464	2,3237	2,4842	2,2103

Versuchstier Nr.

Herrn Prof.Dr.med. R. Frey und Herrn Prof.Dr.med.R. von Baumgarten gilt mein besonderer Dank für die Erlaubnis, die vorliegenden Untersuchungen an ihren Instituten durchführen zu dürfen.

Herrn Prof.Dr.med. W. Erdmann danke ich für die Überlassung des Themas und die große Unterstützung, die er mir jederzeit zukommen ließ.

Herrn Dr.med. S. Kunke und Herrn Günther Gerhardt danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Dipl.-Psychol. Weltek danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Frau Gisela Günther danke ich für das Schreiben der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 20. Juli 1946 wurde ich, Wolfgang Braun, als Sohn des Arztes Dr. Rudolf Braun und seiner Ehefrau Dr. Mathilde, geb. Bovenkerk, in Rockenhausen / Pfalz geboren. 1952 erfolgte die Einschulung in die Grundschule (Obermoschel / Pfalz). 1956 wurde ich auf das Paul Schneider Gymnasium in Meisenheim am Glan umgeschult. 1966 legte ich das Abitur an der Heimschule am Trifels in Annweiler ab. Am 1.1.1967 wurde ich für achzehn Monate zum Wehrdienst einberufen.

1968 immatrikulierte ich mich für das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, an der ich im April 1971 die ärztliche Vorprüfung bestand. Seit dem 4. klinischen Semester arbeite ich im Anästhesiologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität (Direktor: Prof.Dr.med. R. Frey) an meiner Dissertation.

